

Strukturchemische *In-situ*-Charakterisierung polymorpher Kristalle

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Chem. Tanja Gnutzmann

Präsidentin der Humboldt-Universität zu Berlin:
Prof. Dr.-Ing. Dr. Sabine Kunst

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät:
Prof. Dr. Elmar Kulke

Gutachter/innen:

1. Prof. Dr. Klaus Rademann
2. Prof. Dr. Janina Kneipp

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2017

Zusammenfassung

Das Phänomen der Polymorphie beschreibt die Eigenschaft vieler anorganischer und organischer Substanzen bei gleicher chemischer Zusammensetzung in mehr als einer kristallinen Form auftreten zu können. Die Kristallstruktur der Polymorphe beeinflusst ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften. Dies ist dort von Bedeutung, wo eine spezifische Form einer Substanz mit genau definierten und reproduzierbaren Materialeigenschaften gefragt ist, wie z.B. der Farb- oder der Sprengstoffindustrie. In besonderem Maße betrifft dies auch pharmakologisch aktive Stoffe. Die Notwendigkeit, Kristallisationsprozesse und insbesondere auch das kristalline Endprodukt zu kontrollieren und zu beeinflussen, erfordert ein umfassendes Verständnis der zugrundeliegenden Kristallisationsmechanismen und -kinetiken, aber auch der Effekte von äußeren beeinflussenden Faktoren, wie z.B. Temperatur oder Luftfeuchtigkeit. In diesem Kontext ermöglichen *In-situ*-Charakterisierungsmethoden eine detaillierte, zeitaufgelöste Untersuchung der Kristallisationsprozesse inklusive der Detektion und Identifikation von transienten metastabilen kristallinen Phasen.

In dieser Arbeit standen die Kristallisationsprozesse von kleinen, organischen Molekülen, die Polymorphie aufweisen, im Fokus der Untersuchungen. Anhand von fünf ausgewählten Modellverbindungen, Nifedipin, Felodipin, Quinaldin, L-Glutaminsäure und ROY, wurde die Kristallisation unter verschiedenen Bedingungen und ausgehend von verschiedenen Vorläuferphasen *in situ* untersucht. Die Anwendung von Röntgenbeugungsmethoden mit Synchrotron-Röntgenstrahlung erlaubte eine strukturelle Charakterisierung der kristallinen Phasen mit hoher Zeitauflösung. Die Kombination mit *In-situ*-Raman-Spektroskopie gestattete einen tieferen Einblick in die Kristallisationsvorgänge, da auch sie die eindeutige Charakterisierung kristalliner Phasen, daneben aber auch amorpher Phasen und der Lösung erlaubt. Insbesondere die simultane Anwendung von Röntgenbeugungsmethoden und Raman-Spektroskopie ergab einen umfassenden Einblick in die Kristallisationsprozesse, da alle durchlaufenen Phasen strukturell erfasst werden konnten. Den Einblick in das jeweilige polymorphe System komplettierte die Ergänzung um thermoanalytische und mikroskopische Verfahren. Amorphe Phasen konnten über dielektrische Spektroskopie näher untersucht werden.

Bei der Kristallisation von Nifedipin, Felodipin und Quinaldin diente die amorphe Phase als Präkursor. Neben der Kristallisation aus der unterkühlten Schmelze interessierte auch die Kristallisation amorpher Filme, die durch Verdunstung aus einer Lösung hergestellt wurden. Die Kristallisation aus der Lösung wurde für Nifedipin, L-Glutaminsäure und ROY betrachtet. Dabei stand die Kristallisation unter Levitationsbedingungen in einem Ultraschall-Levitator im Zentrum, dieser ermöglichte die Kristallisation ohne Einfluss durch Gefäßoberflächen zu beobachten. Für beide der verschiedenen Vorläuferphasen konnten die Kristallisationsprozesse *in situ* verfolgt und die Kristallisationswege nachvollzogen werden. Transiente metastabile Phasen wurden identifiziert und charakterisiert. Des Weiteren wurde der Einfluss von Lösungsmittel, Oberfläche, relativer Luftfeuchtigkeit und Kristallisationssetup auf die auftretenden Kristallisationswege und die Selektivität der Kristallisation anhand ausgewählter polymorpher Systeme untersucht. Es lassen sich allgemeine Systematiken finden, wie z.B. eine steuernde Wirkung des Lösungsmittels oder die bevorzugte Kristallisation thermodynamisch stabiler Phasen bei einer homogenen Kristallisation. Der Einsatz von *In-situ*-Methoden ermöglichte es somit Kristallisationswege nachzuvollziehen und potenzielle Steuermechanismen zu erkennen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	5
2.1	Polymorphe und ihre Kristallisationswege	5
2.1.1	Kristallisation aus der amorphen Phase	9
2.1.2	Kristallisation aus der Lösung	13
2.2	Organische Modellverbindungen	16
2.2.1	Nifedipin	16
2.2.2	Felodipin	17
2.2.3	Quinaldin	19
2.2.4	L-Glutaminsäure	19
2.2.5	ROY	20
2.3	Methoden zur Charakterisierung von Polymorphen	22
2.3.1	Diffraktionsmethoden	22
2.3.2	Spektroskopische Methoden	23
2.3.3	Ultraschall-Levitation	24
2.3.4	Dielektrische Spektroskopie	25
2.3.5	Thermoanalytische Verfahren	26
2.3.6	Mikroskopie	27
3	Material und Methoden	29
3.1	Material	29
3.1.1	Organische Modellverbindungen	29
3.1.2	Lösungsmittel und weitere verwendete Chemikalien	30
3.1.3	Probenpräparation und experimentelle Durchführung	31
3.2	Methoden	34
3.2.1	Röntgenbeugung	34
3.2.2	Schwingungsspektroskopie	44
3.2.3	Dielektrische Spektroskopie	48
3.2.4	Thermoanalyse	50
3.2.5	Lichtmikroskopie	52
4	Ergebnisse und Diskussion	55
4.1	Kristallisation aus der amorphen Phase	55
4.1.1	Kristallisationsprozess von Nifedipin	55
4.1.2	Kristallisationsprozess von Felodipin	92
4.1.3	Kristallisationsprozess von Quinaldin	109

Inhaltsverzeichnis

4.2	Kristallisation aus der Lösung	125
4.2.1	Kristallisationsprozess von Nifedipin	125
4.2.2	Kristallisationsprozess von L-Glutaminsäure	141
4.2.3	Kristallisationsprozess von ROY	157
4.3	Vergleichende Betrachtungen und Fazit	173
5	Zusammenfassung und Ausblick	179
5.1	Zusammenfassung	179
5.2	Ausblick	182
	Anhang	183
	Literaturverzeichnis	187
	Abbildungsverzeichnis	209
	Tabellenverzeichnis	217

1 Einleitung

In nahezu allen Bereichen der chemischen Industrie ist die Herstellung von Materialien mit exakt definierten Eigenschaften nach Produktionsverfahren, die reproduzierbar das gleiche Material liefern, von essentieller Bedeutung. Das Verständnis des Zusammenhangs zwischen der Struktur eines Materials und seinen makroskopischen Eigenschaften stellt einen der wichtigsten Aspekte in der Entwicklung neuer Materialien dar. Kristallisation ist dabei einer der zentralen Prozesse in der Produktion und Aufreinigung von definierten Stoffen in vielen Bereichen der Materialwissenschaften, die anorganische, organische und biologisch relevante Materialien umfassen. Hier stellt die Polymorphie eine besondere Herausforderung dar. Diese beschreibt die Eigenschaft vieler anorganischer und insbesondere organischer Substanzen bei gleicher chemischer Zusammensetzung in wenigstens zwei verschiedenen kristallinen Modifikationen aufzutreten [1, 2]. Verschiedene kristalline Phasen einer Substanz können Unterschiede in den chemischen und physikalischen Eigenschaften aufweisen, wie z.B. Schmelzpunkt, Morphologie, Auflösungsrate, Löslichkeit, Bioverfügbarkeit und -verträglichkeit, aber auch Stabilität und Haltbarkeit [1, 3]. Diese Unterschiede in den Festkörpereigenschaften eines Materials resultieren aus der unterschiedlichen Kristallstruktur mit spezifischen molekularen Anordnungen des Moleküls in der jeweiligen festen Phase. Die Polymorphie einer Substanz ist daher von Bedeutung für alle Bereiche der Feinchemieindustrie, wo das Vorliegen einer spezifischen Form mit exakt definierten Eigenschaften essentiell ist [3]. Dies ist beispielsweise in der Sprengstoffindustrie der Fall, denn Polymorphe eines Materials können sich in der Dichte und der Sensitivität auf Erschütterung unterscheiden [4]. Auch die Farbe eines Farbstoffs kann durch das vorliegende Polymorph bestimmt werden [5, 6].

Von fundamentaler Bedeutung ist das Verständnis der Kristallisationsprozesse und die Identifikation aller existierenden festen Formen insbesondere für pharmazeutische Substanzen [7, 8]. So muss das Polymorph mit den optimalen Eigenschaften für die Anwendung sowie für die Verarbeitung identifiziert werden. Die Stabilität und physikochemischen Eigenschaften aller existierenden Polymorphe einer Substanz zu kennen, interessiert aus analytischen, technologischen und ökonomischen Gründen [3]. Das bekannte Beispiel des Arzneimittels Ritonavir verdeutlicht, dass unvorhergesehene Probleme bei der Herstellung auftreten können, wenn die potenzielle Polymorphie pharmazeutischer Substanzen außer Acht gelassen wird [9]. Bei Ritonavir zeigte sich, nachdem eine Form auf den Markt gebracht worden war, nach einiger Zeit ein Verlust der Wirksamkeit. Dies war auf die Kristallisation eines zweiten, bei der Entwicklung des Medikaments nicht entdeckten und erheblich weniger löslichen Polymorphs zurückzuführen [9]. Derartige Beispiele zeigen, dass das Wissen der grundlegenden Prozesse und Mechanismen hinter polymorphen Phasenumwandlungen von einer Form in eine andere noch recht limitiert ist [8]. Die selektive Kristallisation eines bestimmten Polymorphs und seine darauffolgen-

de Stabilisierung bleibt eine Herausforderung, da die verschiedenen thermodynamischen und kinetischen Faktoren, die die Kristallisationsprozesse beeinflussen, schwierig zu kontrollieren sind.

Organische Polymorphe weisen sehr ähnliche Werte in der freien Enthalpie auf. Daraus folgen Schwierigkeiten bei der selektiven Bildung eines einzelnen, definierten Polymorphs. Des Weiteren werden häufig Produkte berichtet, die eine Bandbreite an kristallinen Modifikationen, gleichzeitig kristallisierte Polymorphe, enthalten [10]. Diese Fakten erschweren die Isolation einer spezifischen kristallinen Form. In den meisten Fällen können nur über empirische Forschung Bereiche für das Auftreten einer bestimmten Form definiert werden (engl. *occurrence domain*) [11] inklusive der Kristallisationsbedingungen, unter denen ein Polymorph selektiv erhalten werden kann.

Aufgrund dieser Randbedingungen stellen polymorphe Substanzen einen idealen Forschungsgegenstand für die Untersuchung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen dar [12]. Hierfür bieten sich insbesondere polymorphe Systeme mit vielen strukturell beschriebenen Modifikationen an [13]. Anhand von Polymorphen wurde beispielsweise der Einfluss der Kristallstruktur mit einer unterschiedlichen molekularen Packung auf die thermodynamische Stabilität [14, 15] oder auch die Farbe [5, 16, 17] studiert.

Als eine weitere Form einer Substanz kann neben den kristallinen Polymorphen auch eine amorphe Phase auftreten. Der amorphe Zustand einer Substanz hat verschiedene Vorteile gegenüber ihren kristallinen Formen. Zum Beispiel ist die üblicherweise höhere Löslichkeit im Vergleich zu den kristallinen Modifikationen für die Verabreichung schlecht löslicher Pharmazeutika interessant [18]. Da amorphe Phasen, wie die unterkühlte Flüssigkeit oder das Glas, metastabile Zustände sind, kann Kristallisation spontan auftreten und dabei die Eigenschaften des Materials in unerwünschter Weise verändern. Somit ist bei solchen Stoffen die Untersuchung der Stabilität der amorphen Phase gegenüber Kristallisation wie auch der Mechanismus nach dem diese erfolgt von besonderer Bedeutung. Andererseits stellt die unterkühlte Flüssigkeit einen potentiellen Präkursor für die Kristallisation neuer metastabiler Formen dar. Für die Kontrolle von Kristallisationsprozessen ist eine umfassende Untersuchung der Charakteristiken des amorphen Zustands und der möglichen auftretenden Kristallwachstumsmoden nötig. Die Frage, ob die Kristallwachstumskinetiken in amorphen Systemen schnell oder langsam sind, ist hier wesentlich. In diesem Zusammenhang wurden zwei schnelle Kristallisationsphänomene für einige organische, molekulare Glasbildner bei Kristallisation aus der unterkühlten Schmelze beobachtet. Die beiden schnellen Kristallwachstumsmoden der diffusionslosen GC-Mode (von engl. *glass-to-crystal mode*) [19–22] und der oberflächen-verstärkten Kristallisationsmode [23–25] führen zu signifikant erhöhten Kristallisationsraten verglichen mit Prozessen, die durch Bulk-Diffusion bestimmt werden [21–23, 26–28]. Diese schnellen Kristallwachstumsmoden bieten einen Zugang zur Kristallisation von neuen metastabilen Phasen.

Obwohl das Phänomen der Polymorphie bekannt ist und fundamentale Bedeutung hat, ist das grundlegende Verständnis der Bildungsmechanismen und der Parameter, die zum Auftreten verschiedener polymorpher Formen führen, noch sehr limitiert. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit zur gezielten Steuerung der Kristallisation hin zu einem

ausgewählten Polymorph, speziell metastabiler Polymorphe immer noch eingeschränkt. Die Notwendigkeit, Kristallisationsprozesse und insbesondere das kristalline Endprodukt zu kontrollieren und zu beeinflussen, erfordert umfassendes Verständnis der zugrundeliegenden Kristallisationsmechanismen. Für die selektive Kristallisation eines spezifischen Polymorphs mit bestimmten physikochemischen Charakteristiken ist Wissen über die Kristallisationskinetiken und thermodynamischen Zusammenhänge zwischen den Polymorphen nötig. Des Weiteren sind die Kinetiken wie auch die Empfindlichkeit der Polymorph-Selektion abhängig von äußeren Parametern. Besonders die Kristallisationsbedingungen, wie Lösungsmittel, Temperatur, aber auch Oberflächen des umgebenden Gefäßes, sind entscheidend für die Kontrolle des Endergebnisses. Insbesondere metastabile Phasen sind schwierig zu erhalten und erfordern spezifische Kristallisationsstrategien.

In diesem Kontext ermöglichen *In-situ*-Charakterisierungsmethoden eine detaillierte, zeitaufgelöste Untersuchung der Kristallisationsprozesse. Sie erlauben transiente metastabile Phasen zu detektieren und zu charakterisieren. Die Kristallisationswege können nachverfolgt und der Einfluss verschiedener Faktoren auf diese kann untersucht werden.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Aufklärung der Kristallisationsprozesse mit Hilfe der *In-situ*-Analytik an ausgewählten organischen Modellverbindungen, sowie die Identifikation und Charakterisierung auftretender transienter, metastabiler Phasen. Die auf den Kristallisationsprozess einwirkenden äußeren Parameter, wie z.B. Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Oberfläche oder Lösungsmittel, werden variiert und der Einfluss der Parameter untersucht. Die Kristallisation der ausgewählten Verbindungen erfolgt ausgehend von verschiedenen Vorläuferphasen. Zum einen kann die amorphe Phase einer Substanz als Präkursor dienen. Neben der Kristallisation aus der unterkühlten Schmelze interessiert hierbei auch die Kristallisation amorpher Filme, die durch Verdunstung aus einer Lösung hergestellt werden. Neben der Kristallisation aus der amorphen Phase steht auch die Kristallisation aus der Lösung unter Levitationsbedingungen in der Ultraschallfalle im Zentrum. Die Arbeit mit schwebenden Tropfen ermöglicht die Kristallisation ohne Einfluss durch Gefäßoberflächen zu beobachten. Es wird der Einfluss verschiedener Lösungsmittel und Oberflächen sowie Umgebungsbedingungen, darunter Temperatur und Luftfeuchtigkeit, auf den Kristallisationsprozess und die Kristallisationsprodukte untersucht. Als Modellverbindungen wurden die Substanzen Nifedipin, Felodipin, Quinaldin, L-Glutaminsäure und ROY ausgewählt. Obwohl die Polymorphie dieser Stoffe zum Teil bekannt ist, sind bei weitem nicht alle Modifikationen dieser Systeme aufgeklärt und strukturchemisch eindeutig charakterisiert. Insbesondere bei metastabilen Phasen fehlt die Charakterisierung häufig noch. Die Kristallisationsprozesse und Umwandlungen der Modifikationen werden unter verschiedenen Bedingungen und ausgehend von verschiedenen Vorläuferphasen *in situ* untersucht.

Für diese Anwendung sind *In-situ*-Methoden geeignet, welche die Detektion und Identifikation von transienten metastabilen Phasen erlauben und die Untersuchung der Kristallisationsprozesse ermöglichen. Derartige Untersuchungen erfordern Techniken, die eine ausreichende Zeitauflösung zur Verfügung stellen. Zur Bestimmung der Kristallstruktur neuer polymorpher Modifikationen sind Röntgenbeugungsmethoden, insbesondere die Einkristallstrukturanalyse, unerlässlich, aber auch aus den Daten der Pulverdiffrakto-

1 Einleitung

metrie ist eine Strukturlösung möglich. Röntgenbeugungsexperimente mit Synchrotronstrahlung gestatten aufgrund der hohen Brillanz der Strahlung die hohe Zeitauflösung, die für *In-situ*-Untersuchungen der Kristallisationsprozesse notwendig ist. Die Raman-Spektroskopie liefert ebenfalls Informationen zur molekularen Struktur der Phasen sowie über die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den Analytmolekülen. Durch die hohe Zeitauflösung eignet sie sich ebenfalls für *In-situ*-Experimente. Sie ergänzt die Röntgenbeugungsmethoden hinsichtlich der eindeutigen Identifizierung verschiedener Modifikationen und ermöglicht auch die Charakterisierung amorpher Phasen und von Lösungen. Neben diesen beiden Methoden, die Informationen zur Struktur der Modifikationen liefern, eignen sich auch weitere Techniken wie thermoanalytische und mikroskopische Verfahren zur Charakterisierung. Diese Verfahren registrieren durch die verschiedenen Kristallstrukturen bedingte Unterschiede der Eigenschaften wie thermisches Verhalten, Schmelzpunkt und Morphologie der Kristalle. Die Analystechniken ermöglichen einen umfassenden Einblick in die polymorphen Systeme und ihre Kristallisationsprozesse.

Kapitel 2 dieser Arbeit gibt eine Übersicht über den Stand der Literatur. Darauf folgt die Beschreibung der verwendeten Materialien und der experimentellen Methoden in Kapitel 3. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in Kapitel 4 vorgestellt und diskutiert. Der erste Teil befasst sich mit der Kristallisation aus der amorphen Phase. Die Kristallisation aus der Lösung wird im zweiten Abschnitt detailliert vorgestellt. Kapitel 5 schließt mit einer Zusammenfassung und gibt einen Ausblick auf weiterführende Forschungsmöglichkeiten.

2 Literaturübersicht

Im Folgenden soll zunächst detaillierter auf das Phänomen der Polymorphie sowie der Kristallisation von Polymorphen aus verschiedenen Präkursoren und ihre Kristallisationswege eingegangen werden. Die für die Kristallisationsstudien ausgewählten organischen Modellverbindungen werden mit ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften im Abschnitt 2.2 ab Seite 16 vorgestellt. Des Weiteren wird im darauffolgenden Kapitel 2.3 ab Seite 22 auf die in dieser Arbeit verwendeten Untersuchungsmethoden eingegangen. Bei den Methoden werden Beispiele genannt, die ihre Nutzung in der Charakterisierung von Kristallisationsprozessen wie auch der Polymorphie einer Substanz verdeutlichen. Der Schwerpunkt der Methodenbeschreibung liegt dabei auf den röntgenographischen Verfahren, besonders der Nutzung von Synchrotron-Strahlung, und der Raman-Spektroskopie sowie dem Einsatz der verschiedenen Verfahren als *In-situ*-Methoden. Das Kapitel gibt einen Überblick über den Stand der Literatur vor dieser Arbeit. Es enthält aber auch einige relevante Veröffentlichungen, die im Verlauf dieser Arbeit erschienen sind.

2.1 Polymorphie und ihre Kristallisationswege

Polymorphie beschreibt die Eigenschaft vieler organischer und anorganischer Substanzen bei gleicher chemischer Zusammensetzung in mehr als einer kristallinen, festen Phase auftreten zu können [1, 2]. Die einzelnen Modifikationen weisen dabei jeweils unterschiedliche Kristallstrukturen mit unterschiedlicher Packung der Moleküle auf (s. Abbildung 2.1). Liegt das Molekül in den verschiedenen kristallinen Phasen zudem in unterschiedlichen Konformationen vor, wird dies auch als Konformationspolymorphie bezeichnet [29, 30]. Besonders eindrucksvolle Konformationspolymorphe weist die dekamorphe Substanz ROY auf (vgl. Kapitel 2.2.5). Bei dieser führt die unterschiedliche molekulare Konformation zu Kristallen roter, orangener oder gelblicher Farbe [17]. Abgesehen von flachen, starren Molekülen, weisen jedoch die meisten Moleküle bei unterschiedlicher Packung in der Kristallstruktur der Polymorphie zumindest kleine Konformationsunterschiede auf. Kristalline Phasen, bei denen in

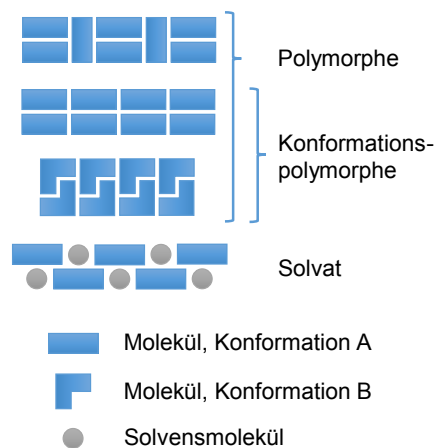


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung verschiedener Arten von festen, kristallinen Phasen, angelehnt an [3].

der Kristallstruktur Lösungsmittelmoleküle fest integriert sind und Gitterplätze besetzen, werden als Solvate oder auch Solvatomorphe bezeichnet. Daneben tritt der umstrittene Begriff Pseudopolymorph auf, der sowohl für Solvate wie auch andere kristalline Phasen besonders in der Industrie in Verwendung ist, die keine echten polymorphen Formen sind, wie z.B. durch Desolvatisierung gebildete kristalline Phasen [1, 2].

Die relative Stabilität der Polymorphe einer Substanz hängt von ihrer jeweiligen freien Enthalpie ab. Das stabilste Polymorph besitzt die niedrigste freie Enthalpie. Bei gegebenen Bedingungen, wie z.B. Temperatur und Druck, weist eine der kristallinen Formen die größte thermodynamische Stabilität auf, während die anderen unter diesen Bedingungen metastabil sind. Die freien Enthalpien der Polymorphe können eine unterschiedliche Temperaturabhängigkeit aufweisen, wie im Energie-Temperatur-Diagramm in Abbildung 2.2 dargestellt. Schneiden sich die Temperaturverläufe der freien Enthalpie zweier Polymorphe bei einer thermodynamischen Übergangstemperatur unterhalb des Schmelzpunktes, liegt Enantiotropie vor (Polymorphe A und B in Abbildung 2.2) [31, 32]. Unterhalb der Übergangstemperatur ist die eine Form stabiler, oberhalb davon die andere, so dass sich eine reversible Phasenumwandlung zeigen kann. Ist eines der Polymorphe über den gesamten Temperaturbereich bis zum Schmelzpunkt die stabilere Phase, handelt es sich um Monotropie (Polymorphe A und C, B und C in Abbildung 2.2) [32]. Ein Polymorph kann mit einem zweiten Polymorph monotrop verbunden sein und mit einem dritten enantiotrop. Von einigen Substanzen sind auch isoenergetische Polymorphe bekannt, dazu gehören Paracetamol [33], Phenobarbital [34] und Cimetidin [35].

Viele molekulare Substanzen weisen neben kristallinen Phasen auch eine amorphe Phase auf. Existieren wenigstens zwei verschiedene amorphe Phasen einer Substanz mit gleicher chemischer Zusammensetzung, wird dies als Polyamorphie bezeichnet [36, 37]. Dabei sind die Phasen durch einen deutlich detektierbaren Phasenübergang nach thermodynamischen Aspekten voneinander abgrenzbar [39]. Sie weisen unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften wie z.B. Dichte, Wärmekapazität und lokale Struktur auf [40–42]. Im engeren Sinn werden nur verschiedene unterkühlte Flüssigkeiten einer Substanz als Polyamorphe angesehen. Noch sind Beispiele von Polyamorphie selten oder auch kontrovers [41, 43]. Die glasartige, amorphe Phase einer Substanz kann aber auch in Abhängigkeit von der Herstellungsart und den Lagerbedingungen verschiedene physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen [39]. Für organische Materialien deutet sich des Weiteren ein Zusammenhang zwischen Polyamor-

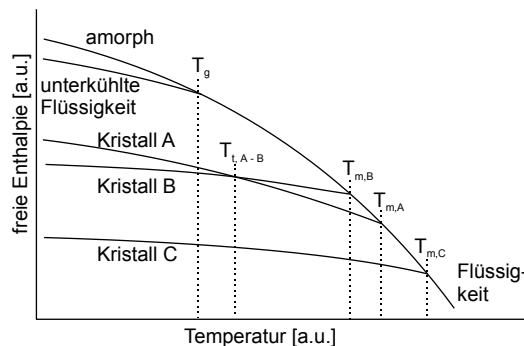


Abbildung 2.2: Schematischer Verlauf der freien Enthalpie für ein hypothetisches Ein-Komponenten-System, das kristalline und amorphe Phasen aufweist, mit der Glasübergangstemperatur T_g , der Phasenübergangstemperatur T_t und dem jeweiligen Schmelzpunkt T_m , angelehnt an [38].

2.1 Polymorphe und ihre Kristallisationswege

phie und Polymorphie an. In mehreren Fällen kristallisierten aus unterschiedlichen amorphen Phasen jeweils nur ganz spezifische Polymorphe [43, 44].

Die amorphe Form einer Substanz kann als Ausgangsphase zur Herstellung kristalliner Phasen der Substanz dienen. Auch aus der Lösung oder der Gasphase kann die Kristallisation erfolgen. Welche polymorphe Form kristallisiert hängt dabei von kompetitiven thermodynamischen und kinetischen Faktoren sowie molekularen Erkennungsprozessen ab [10, 38]. So spielt die relative thermodynamische Stabilität der Polymorphe unter den gegebenen Kristallisationsbedingungen eine Rolle. Daneben hat aber auch die Geschwindigkeit der Nukleation und des Kristallwachstums einer spezifischen Phase einen Einfluss. Molekulare Erkennungsprozesse im System wie intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Molekülen der polymorphen Substanz selbst oder zwischen diesen und z.B. Lösungsmittelmolekülen und dadurch erfolgte Selbstorganisation und Aggregatbildung beeinflussen ebenfalls das Ergebnis der Kristallisation [38].

Die Kristallisation vieler polymorpher Systeme folgt der Ostwaldschen Stufenregel, welche 1897 von Wilhelm Ostwald formuliert wurde [45]. Derzufolge wird ein System, das mehrere feste Phasen aufweist, aus einem metastabilen Ausgangszustand, wie der Lösung oder der Schmelze, nicht direkt in den thermodynamisch stabilen Zustand übergehen. Stattdessen erfolgen stufenweise Phasenübergänge jeweils zum nächstgelegenen metastabilen Zustand, der ohne einen Verlust an freier Enthalpie erreicht werden kann. Von der zuerst gebildeten metastabilen Phase mit der geringsten Stabilität geht das System immer in die nächststabilere Phase über, bis diese letztendlich von einer stabilen Struktur ersetzt wird. Sulfathiazol kristallisiert beispielsweise aus der erhitzten, wässrigen Lösung zunächst in der metastabilen Form I, die dann über die Formen II und III in die thermodynamisch stabile Form IV umwandelt [46].

Bei polymorphen Systemen können jedoch auch mehrere verschiedene Polymorphe einer Substanz gleichzeitig bzw. einander begleitend kristallisieren (engl. *concomitant polymorphs* [10]). Dies tritt auf, wenn die betreffenden Kristallisationsbedingungen zur Nukleation und Wachstum verschiedener Formen geeignet sind, so dass diese dann parallel zueinander simultan kristallisieren und Mischungen erhalten werden [10]. Prinzipiell gibt es für jede Form definierte Bedingungen wie z.B. Lösungsmittel, Temperatur, Verdunstungsrate oder Abkühlung, unter denen sie kristallisiert [47]. Solche Bereiche für das Auftreten einer spezifischen Form einer Substanz (engl. *occurrence domain* [11]) mit definierten Kristallisationsbedingungen, unter denen das Polymorph selektiv erhalten werden kann, können meist nur empirisch gefunden werden. Überschneiden sich diese Bereiche für zwei oder mehr Polymorphe der gleichen Substanz, kann eine gleichzeitige, kompetitive Kristallisation dieser Polymorphe auftreten. Der Nukleationsmechanismus setzt sich dabei aus konkurrierenden, von einander unabhängigen Prozessen von homogener, primärer Nukleation unterschiedlicher Polymorphe zusammen [10, 48]. Insbesondere bei organischen polymorphen Systemen, bei denen nur sehr geringe Differenzen in der freien Enthalpie der Formen vorliegen, kann die selektive Bildung eines einzelnen, spezifischen Polymorphs schwierig sein. Das erste in der Literatur berichtete Beispiel ist das trimorphe Benzamid, von dem zwei Formen gleichzeitig aus einer schnell abgekühlten heißen wässrigen Lösung kristallisieren [49]. Eine besonders geringe Selektivität mit

der gleichzeitigen Kristallisation mehrerer Polymorphe unter den gleichen Bedingungen zeigt die Kristallisation der dekamorphen Substanz ROY. Bis zu sechs ihrer kristallinen Formen können aus einer Lösung in Methanol erhalten werden [14].

Die sogenannte „*cross-nucleation*“ [50, 51] zwischen Polymorphen stellt einen weiteren wichtigen möglichen Nukleationsmechanismus für die Kristallisation in polymorphen Systemen dar. Dieses Phänomen beschreibt die heterogene Nukleation eines sekundären Polymorphs auf einem wachsenden Keim eines zuerst nukleierten anderen Polymorphs der gleichen Substanz. Dabei tritt keine polymorphe Phasenumwandlung auf. Der primäre Keim bleibt bestehen und beide Keime wachsen weiter. Erstmals berichtet wurde es von Lian Yu [52] für die Schmelzkristallisation von D-Mannitol und D-Sorbitol. Der Nukleationsmechanismus kann vor allem bei Kristallisation aus der unterkühlten Flüssigkeit beobachtet werden [50–54]. Er ist verwandt mit der sekundären Nukleation, die bei lösungsvermittelten polymorphen Phasenumwandlungen auftreten kann [55–57], unterscheidet sich jedoch in wichtigen Aspekten von dieser (vgl. Kapitel 2.1.2).

Der Kristallisationsmechanismus der *cross-nucleation* folgt nicht unbedingt der Ostwaldschen Stufenregel [45]. Das zweite nukleierende Polymorph kann eine höhere oder niedrigere thermodynamische Stabilität als das initiale Polymorph aufweisen [50–52, 58]. Bei D-Mannitol beispielsweise nukleiert die α -Form mit mittlerer thermodynamischer Stabilität sowohl auf Keimen der weniger stabilen δ -Form wie auch auf der thermodynamisch stabilen β -Form [52, 53].

Das initiale Polymorph nukleiert meist schnell, wächst aber langsam. Das zweite Polymorph hingegen keimt langsamer, weist aber immer die höhere relative Kristallwachstumsrate auf [50, 51]. Die beiden Formen wachsen konkurrierend parallel zueinander weiter. Durch seine höhere Kristallwachstumsrate dominiert das als zweites nukleierende Polymorph üblicherweise das Endprodukt. Das auf der langsam wachsenden Y04-Form von ROY nukleierte R05-Polymorph z.B. wächst etwa zehnmal schneller [51]. Wie in Abbildung 2.3 gezeigt kann der kristallisierende R05-Keim den primären Keim von Y04 schnell nahezu vollständig umschließen, so dass dessen weiteres Wachstum unterbunden wird. Aber auch eine kleine Differenz in der Kristallwachstumsrate kann ausreichend sein, dass dieser Nukleationsmechanismus zwischen zwei Polymorphen beobachtet werden kann [50].

Bei der Substanz ROY kann dieser Nukleationsmechanismus in besonderem Umfang zwischen vielen Polymorphen bei der Kristallisation aus der unterkühlten Schmelze beobachtet werden [51] (vgl. auch Kapitel 4.2.3). Dabei können einige der bisher bekannten zehn ROY-Polymorphe sowohl als primärer wie auch als sekundärer Keim auftreten. Andere Polymorphe benötigen zur Nukleation zwingend den Keim eines anderen Polymorphs. Die Form R beispielsweise nukleierte nie direkt aus der unterkühlten Flüssigkeit, sondern immer auf Keimen der langsam wachsenden Form Y04 [51]. Bei ROY zeigt

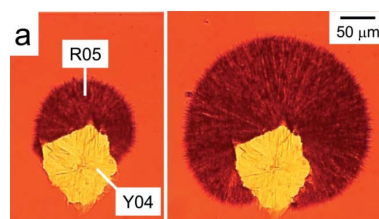


Abbildung 2.3: *cross-nucleation* zwischen ROY-Polymorphen, reproduziert aus [50] mit Genehmigung von The Royal Society of Chemistry.

sich des Weiteren, dass auch die Struktur des initialen und des sekundären Polymorphs eine Rolle spielen muss [51]. Die R05-Form weist mit die höchste Kristallwachstumsrate unter den ROY-Polymorphen auf, kristallisierte aber nur auf Keimen der Y04-Form, nie auf anderen langsam wachsenden ROY-Polymorphen.

Die *cross-nucleation* wird durch die Temperatur beeinflusst, da die relativen Kristallwachstumsraten der Polymorphe meist eine unterschiedliche Temperaturabhängigkeit aufweisen. Bei hohen Temperaturen nukleierte und wachsende Keime der α -Form von Nifedipin, zeigen bei Temperaturabsenkung ein stark verlangsamtes Kristallwachstum. In diesem Temperaturbereich weist das metastabile β -Polymorph die deutlich höhere Kristallwachstumsrate auf [59]. Die Nukleation von β -Nifedipin auf den Keimen der α -Form kann beobachtet werden [54].

Die verschiedenen Nukleationsmechanismen der gleichzeitigen Kristallisation von Polymorphen und der *cross-nucleation* führen zu Kristallisationsprodukten, die zwei oder mehr polymorphe Formen enthalten können. Um die Kristallisation mehrerer kristalliner Phasen zu verhindern und ein spezifisches Polymorph zu erhalten, sind umfassende Kenntnisse der Prozesse notwendig, die die Nukleation, das Wachstum und polymorphe Phasenumwandlungen in dem betreffenden polymorphen System steuern. Auch wenn die Kristallisation klassisch der Ostwaldschen Stufenregel folgt, sind Kenntnisse über die Stabilität und mögliche weitere Phasenumwandlungen des erhaltenen Polymorphs notwendig.

Daher ist es von großer Wichtigkeit, kristalline Polymorphe einer Substanz zu entdecken, zu isolieren und ihre Phasenumwandlungen zu kontrollieren. Diese polymorphen Phasenumwandlungen können über Fest-Fest-Phasenübergänge oder einen lösungsvermittelten Mechanismus erfolgen [60, 61]. Fest-Fest-Transformationen hängen ab von einer internen Neuordnung und/oder Konformationsänderungen der Moleküle in der Kristallstruktur. Die lösungsvermittelte Phasenumwandlung wird durch Differenzen in der Löslichkeit der stabilen und metastabilen Formen beeinflusst.

Durch ihre unterschiedliche Kristallstruktur können Polymorphe unterschiedliche physikochemische Eigenschaften aufweisen, wie Schmelzpunkt, Stabilität, Morphologie, Löslichkeit, Auflösungsrate, Bioverfügbarkeit und -verträglichkeit [1]. So muss das polymorphe System umfassend charakterisiert werden, um die Form mit den optimalen Eigenschaften zu identifizieren. Dabei spielt nicht nur die pharmazeutische Wirksamkeit eine Rolle, sondern auch welche Form die günstigsten Bedingungen für Herstellung und Lagerung aufweist [3]. Die Morphologie der Kristalle beeinflusst z.B. die Tablettierung und die Fließeigenschaften. Für die Herstellung der gewünschten Form müssen die besten Bedingungen gefunden werden, unter denen das Polymorph selektiv erhalten werden kann.

2.1.1 Kristallisation aus der amorphen Phase

Zur Kristallisation der Polymorphe kann von einer reinen amorphen Phase wie der unterkühlten Flüssigkeit oder dem Glas der Substanz ausgegangen werden. Diese lässt sich durch Kühlung der Flüssigkeit bis unterhalb ihres Schmelzpunktes erhalten, ohne

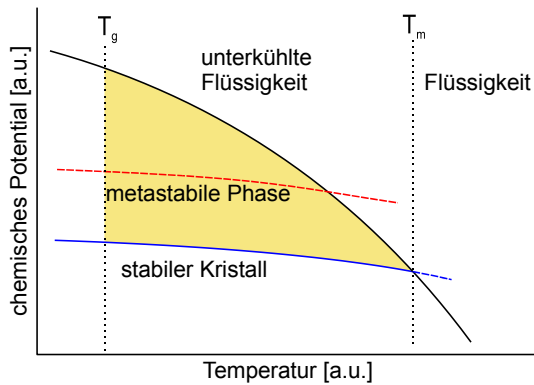


Abbildung 2.4: Phasendiagramm eines Systems mit unterkühlter Flüssigkeit sowie mehreren kristallinen Phasen: dargestellt ist die Temperaturabhängigkeit des chemischen Potentials einer metastabilen (rot) und der thermodynamisch stabilen kristallinen Phase (blau), mit Phasengrenze zwischen amorphem und kristallinem Zustand (schwarze Linie), sowie dem Bereich zwischen Glasübergangstemperatur (T_g) und Schmelzpunkt (T_m), in dem das Auftreten verschiedener metastabiler Phasen möglich ist (gelb).

das Kristallisation auftritt. Weitere Unterkühlung bis unter die Glasübergangstemperatur führt zur Bildung des Glases. Weitere Methoden sind Abschrecken der Schmelze, Mahlen, Gefrier- oder Sprühtrocknung, Trocknen von kristallinen Hydraten oder die Gasphasenabscheidung [18, 36].

Die amorphe Form ist oft löslicher und dadurch besser bioverfügbar als die kristallinen Phasen einer polymorphen Substanz [18]. Daher werden vor allem schwer lösliche Pharmazeutika gerne in der amorphen Form eingesetzt. Da es sich aber um eine metastabile Phase handelt, kann früher oder später die Kristallisation auftreten. Somit ist eine genaue Kenntnis der Kristallisation aus der amorphen Phase aber auch der Kristallisationsgeschwindigkeiten zur Abschätzung der Stabilität der amorphen Phase essentiell. Die amorphe Phase kann Zugang zu verschiedenen Polymorphen bieten.

Ein Phasendiagramm für ein System mit amorphem Zustand sowie einer metastabilen und der thermodynamisch stabilen kristallinen Phase ist in Abbildung 2.4 dargestellt. Das Auftreten metastabiler Modifikationen ist nur im gelb hinterlegten Bereich zwischen amorphem Zustand in der unterkühlten Flüssigkeit und der thermodynamisch stabilen kristallinen Modifikation zwischen der Glasübergangstemperatur T_g und dem Schmelzpunkt T_m der Substanz möglich.

Die stark unterkühlte Flüssigkeit eines molekularen Systems kann als Präkursor für die Kristallisation metastabiler Phasen dienen. Die unterkühlte Flüssigkeit einer bestimmten Substanz ist charakterisiert durch eine hohe Viskosität und einen hohen Diffusionskoeffizienten. Bei Betrachtung des chemischen Potentials der stark unterkühlten Flüssigkeit als Funktion der Temperatur öffnet sich üblicherweise eine große Lücke gegenüber dem Potenzial der thermodynamisch stabilen kristallinen Phase. Eine metastabile Phase, sofern vorhanden, wird in dieser Lücke auftreten. Über Erhöhung der Temperatur der stark unterkühlten Flüssigkeit und damit die Erleichterung der Diffusion kann eine auftretende Phasenumwandlung metastabile Phasen ergeben, bevor die Bildung der thermodynamisch stabilen Modifikation beginnt.

Die Kristallisation aus der unterkühlten Flüssigkeit erfolgt über Nukleation und anschließendes Wachstum der Kristalle. Die Kristallisationsrate einer unterkühlten Flüssigkeit hängt von der Rate der Kristallnukleation J und der Wachstumsgeschwindigkeit u an der Kristallgrenzfläche ab. Das Kristallwachstum wird bestimmt von der Geschwindigkeit, mit der freie Moleküle an die Phasengrenzfläche zwischen Kristall und unterkühlter

Flüssigkeit transportiert und dann in das Kristallgitter eingebaut werden. Bei dem klassischen diffusionskontrollierten Kristallwachstum wird die Kristallwachstumsgeschwindigkeit durch die Geschwindigkeit der Diffusion der Moleküle in der unterkühlten Flüssigkeit bestimmt [63]. Die klassische diffusionskontrollierte Kristallisation ist nur oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g aktiv. Oberhalb dieser Temperatur ist die molekulare Mobilität der Moleküle in der unterkühlten Flüssigkeit hoch genug, um die Anordnung der Moleküle durch Diffusion während der Kristallisation zu erlauben. Nahe der Glasübergangstemperatur T_g ist die Viskosität der unterkühlten Flüssigkeit sehr hoch und das Kristallwachstum entsprechend langsam und diffusionskontrolliert (vgl. Abbildung 2.5). Durch Temperaturerhöhung nimmt die Viskosität der unterkühlten Flüssigkeit ab und die Diffusion beschleunigt sich. Daher nimmt die Kristallwachstumsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur T zu. Bei Annäherung an den Schmelzpunkt T_m wird die thermodynamische Triebkraft für die Kristallisation, die vom Ausmaß der Unterkühlung $\Delta T = T_m - T$ abhängt, klein und folglich nimmt die Kristallisationsgeschwindigkeit wieder ab. Aufgrund dessen weist die Wachstumsgeschwindigkeit des diffusionskontrollierten Kristallwachstums ein Maximum bei einer bestimmten Temperatur T_{max} zwischen der Glasübergangstemperatur T_g und dem Schmelzpunkt T_m auf. Tatsächlich wird solch ein Maximum in der Kristallwachstumsgeschwindigkeit $u(T)$ experimentell gefunden [20–22]. In vielen Fällen besteht ein Verhältnis von $T_g/T_m \cong 0.6$, aber auch schon höhere Werte wurden berichtet [64].

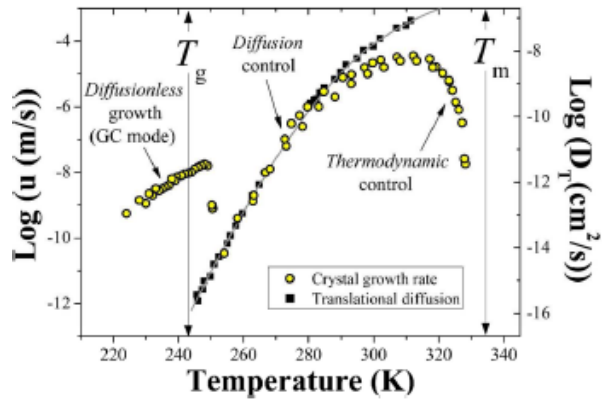


Abbildung 2.5: Temperaturabhängigkeit der Kristallwachstumsrate u und translatorischer Selbstdiffusionskoeffizient D von O-Terphenyl, nachgedruckt mit Genehmigung aus [62]. Copyright 2012 American Chemical Society.

Neben der eher langsamen klassischen diffusionskontrollierten Kristallisation kann für einige molekulare organische Glasbildner nahe und unterhalb der Glasübergangstemperatur ein unerwartet schnelles Kristallwachstum beobachtet werden. Da hier die Kristalle aus dem Glas der Substanz gebildet werden, wird diese Mode als Glas-zu-Kristall-Mode (GC-Mode, von engl. *glass-to-crystal mode*) bezeichnet. Erstmals berichteten von dieser schnellen Kristallisation 1967 Greet *et al.* [65] für die Kristallisation von O-Terphenyl, aber erst ab 1995 wurde das Phänomen von der Gruppe um Oguni [19] wieder aufgegriffen. Bekannte Beispiele sind O-Terphenyl [19, 65–67], die Substanz ROY [21, 22, 28], Indomethacin [20, 68, 69], Nifedipin [59] und Felodipin [25].

Die Kristallwachstumsgeschwindigkeiten dieser Kristallwachstumsmode liegen um mehrere Größenordnungen (etwa 10^4) über denen des diffusionskontrollierten Wachstums. Die Diffusion im Glas unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g ist so stark verlangsamt, dass im Glas eigentlich keine Kristallisation auftreten dürfte. Da ihr Kristall-

wachstum nicht durch die Diffusion limitiert zu sein scheint, wird die GC-Mode als eine diffusionslose Kristallwachstumsmodi angesehen. Die GC-Mode wird bei Abkühlung der unterkühlten Flüssigkeit nahe des Glasübergangs aktiviert und setzt sich unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g im Glas fort [22]. Beim Übergang tritt ein abrupter Anstieg der Kristallwachstumsrate knapp oberhalb der Glasübergangstemperatur auf (vgl. Abbildung 2.5) [20–22, 28]. Die GC-Mode ist durch deutlich höhere Kristallwachstumsraten und kleinere Aktivierungsenergien im Vergleich zum diffusionskontrollierten Wachstum gekennzeichnet. Des Weiteren weist sie zeitunabhängige Kristallwachstumsraten und eine Kinetik ähnlich der von polymorphen Festphasenumwandlungen auf [21]. Die Ursache dieser diffusionslosen GC-Mode ist noch nicht vollständig geklärt. In der Literatur werden verschiedene Erklärungsansätze diskutiert, von denen die geläufigeren hier kurz vorgestellt werden sollen.

Nach Sun *et al.* [21] handelt es sich bei der GC-Mode um einen Fest-Fest-Phasenübergang. Zwischen dem wachsenden Kristall und dem Glas liegt eine Phasengrenzfläche mit lokal erhöhter Molekülbeweglichkeit vor, in der die Moleküle durch lokale im Glaszustand vorliegende Molekularbewegungen, lokale Oszillationen, in den Kristall übergehen. Diese Erklärung stützt sich auf die Beobachtungen, dass das GC-Kristallwachstum eine Kinetik ähnlich der von polymorphen Festphasenumwandlungen aufweist [21]. Des Weiteren wird das GC-Wachstum beim Einsetzen der strukturellen α -Relaxation in der unterkühlten Flüssigkeit bei einer bestimmten Temperatur unterbrochen, die etwa beim 1.15-fachen der Glasübergangstemperatur liegt [21, 22, 67]. Der α -Relaxationsprozess beschreibt die molekularen Dynamiken in der unterkühlten Flüssigkeit. Auch Powell *et al.* [70] beobachtet das Auftreten der GC-Mode nur unterhalb eines Schwellenwertes der strukturellen Relaxationszeit des α -Relaxationsprozesses. Durch eine höhere Mobilität der Moleküle mit steigender Fluidität der Substanz würde eine Neuordnung der Moleküle an der Grenzfläche zwischen Kristall und Glas erfolgen, die den Festphasenprozess der GC-Mode stören würde [21]. Bestärkt wird diese Erklärung durch eine von Musumeci *et al.* [69] gefundene allgemeine Bedingung für das Auftreten der GC-Mode. Unabhängig vom speziellen System tritt die GC-Mode nur auf, wenn die Mobilität der Moleküle in der unterkühlten Flüssigkeit bzw. im Glas, wiedergegeben durch die Diffusion D , klein ist relativ zur Kristallwachstumsrate u . Für alle der von ihnen untersuchten Substanzen setzte das GC-Wachstum bei einer Übergangstemperatur ein, ab der $D/u < 7$ pm galt [69].

Hikima *et al.* [19] schlagen als Mechanismus für das schnelle Kristallwachstum der GC-Mode die Koaleszenz von homogen nukleierten Kristallkeimen auf die Oberfläche eines bestehenden Kristalls vor. Sie vermuten eine Kontrolle der Rate des Prozesses durch sekundäre Relaxationsprozesse (sogenannte β -Prozesse), die im Glas oft noch aktiv sind. Bei diesen handelt es sich ebenfalls um lokale Molekularbewegungen im Glas [19]. Xi *et al.* [67] merken jedoch an, dass in getempertem O-Terphenyl die GC-Mode unter Bedingungen beobachtet wird, bei denen der β -Prozess verschwindet.

Das Modell der spannungs-induzierten Mobilität postuliert hingegen eine diffusionkontrollierte Wachstumsmodi, bei der die Diffusion an der Grenzfläche zwischen Kristall und amorpher Phase stark erhöht ist [66]. Da der Kristall üblicherweise eine höhere Dichte als die amorphe Phase aufweist, könnte die Kristallisation durch die einhergehende Vo-

lumenkontraktion eine Dehnspannung an der Phasengrenzfläche erzeugen. Durch diese stünde den Partikeln um den Kristall freies Volumen zur Verfügung, sozusagen negativer Druck, was ihre Mobilität erhöhen und damit die weitere Kristallisation unterstützen würde [66]. Paeng *et al.* [62] belegten eine um etwa 10^4 erhöhte Molekülbeweglichkeit etwa $10\mu\text{m}$ vor einem wachsenden Kristall in der unterkühlten Flüssigkeit nahe der Glasübergangstemperatur.

Auf der exponierten Oberfläche des amorphen Bulkmaterials kann die Kristallwachstumsgeschwindigkeit sogar noch um eine oder zwei Größenordnungen schneller als die der GC-Mode im Bulkmaterial sein [23]. Diese Oberflächen-Wachstumsmode wird gelegentlich auch als oberflächen-verstärktes (engl. *surface-enhanced*) Kristallwachstum bezeichnet [23]. Bisher wurde sie für Indomethacin [24, 71], Nifedipin [23] und Felodipin [25] berichtet. Die Ursache dieser Mode könnte eine erhöhte Beweglichkeit der Moleküle an der Oberfläche des Materials sein [23, 24, 26, 27]. Zhu *et al.* [27] wiesen an der Oberfläche des Bulkmaterials von Indomethacin eine um 10^6 schnellere Diffusion als im Bulk selbst nach. Bei Indomethacin erheben sich die lateral wachsenden Oberflächen-Kristalle deutlich über die Oberfläche des Glases, ohne sich aber tief in den Bulk des Materials fortzusetzen [26]. Das oberflächen-verstärkte Kristallwachstum lässt sich durch eine dünne Beschichtung der freien Oberfläche mit Gold oder Polyelektrolyten auf die Wachstumsgeschwindigkeit der GC-Mode im Bulkmaterial reduzieren [23, 71, 72].

Die schnellen, diffusionslosen Kristallisationsmoden führen zu einer Kristallisation auch unterhalb des Glasübergangs T_g und schränken dadurch die Stabilität der amorphen Phase gegenüber Kristallisation stark ein. Die beiden diffusionslosen Kristallisationsmoden sind potenziell interessant, da schnelles Kristallwachstum einen Zugang zu anderen metastabilen Polymorphen darstellen könnte. Generell ist die Untersuchung von verschiedenen Wegen zur Isolation von verschiedenen Polymorphen einer chemischen Substanz eine wichtige Fragestellung.

2.1.2 Kristallisation aus der Lösung

Zur Kristallisation von Polymorphen kann auch von einer Lösung des Materials in geeigneten Lösungsmitteln ausgegangen werden. Die Nukleation und das Wachstum von Kristallkeimen aus einer homogenen, übersättigten Lösung lässt sich über die klassische Nukleationstheorie (engl. *classical nucleation theory*, CNT) beschreiben [73]. Die Nukleation stellt einen Phasenübergang erster Ordnung dar, bei dem eine feste Phase aus ihren Bestandteilen, Atomen, Ionen oder Molekülen, gebildet wird. Nach der CNT wird die Keimbildung durch das Gleichgewicht von Volumen- und Oberflächenenergie der sich formenden Phase bestimmt. Durch zufällige Stöße zwischen den gelösten Komponenten treten in der Lösung stochastische, mikroskopisch kleine Dichtefluktuationen auf. In den Bereichen mit höherer Moleküldichte entstehen aus den gelösten Molekülen Ansammlungen sich selbst anordnender Moleküle, supramolekulare Aggregate, die in der Lösung eine neue separate feste Phase mit genau definierter Packungsanordnung bilden. Zur Ausbildung der Phasengrenze zwischen der Lösung und der neuen festen Phase muss die Oberflächenenergie aufgewendet werden. Beim Einbau der Monomere in das Volumen des Aggregats wird hingegen Volumenenergie frei. Beide Größen hängen von der Größe

des supramolekularen Aggregats der neuen festen Phase ab. Bei Annahme einer sphärischen Form des supramolekularen Aggregats mit dem Radius r wächst die Oberfläche mit r^2 während das Volumen mit r^3 zunimmt, so dass sich für die entsprechenden Beiträge zur freien Enthalpie $\Delta G_O \propto r^2$ und $\Delta G_V \propto -r^3$ ergeben. Für sehr kleine Keime ist das Verhältnis der Oberfläche zum Volumen sehr groß. Die aufzubringende Oberflächenenergie überwiegt, die Keimbildung ist energetisch ungünstig ($\Delta G > 0$) und die supramolekularen Aggregate oder auch subkritischen Keime gehen wieder in Lösung. Mit zunehmender Größe fällt jedoch die freiwerdende Volumenenergie stärker ins Gewicht. Erreicht das Molekülaggregat eine kritische Größe, wird es durch Wachstum weiter stabilisiert. Dies wird auch als kritische Keimgröße bezeichnet, bei der der Keim mit seiner Umgebung im Gleichgewicht steht und ab der die Nukleation und das weitere Wachstum einer Phase erfolgt. Die kritische Keimgröße hängt dabei von der Übersättigung der Lösung ab: je höher die Übersättigung, desto kleiner ist die kritische Keimgröße.

Die prinzipielle Einschränkung dieser Theorie liegt in der Annahme, dass alle Eigenschaften von sehr kleinen Kristalliten, subkritischen Keimen, die gleichen sind wie in den entsprechenden Bulk-Kristallen und sich von diesen nur in ihrem relativ großen Verhältnis von Oberfläche zu Volumen unterscheiden. Das Auftreten von stabilen und metastabilen Aggregaten in der homogenen Lösung lässt sich nicht mit der klassischen Nukleationstheorie erklären. Nach der CNT würden derartige Monomer-Aggregate zu instabilen Spezies führen.

Ein nicht-klassisches Konzept der Nukleation von Gebauer *et al.* [74] schlägt dagegen sogenannte Pränukleationscluster als in Lösung befindliche Vorläufer der neuen Phase für die Phasenbildung aus der unter- und übersättigten, homogenen Lösung vor. Die Pränukleationscluster bestehen aus den Baueinheiten (Atomen, Ionen oder Molekülen) der daraus entstehenden festen Phase, können daneben aber auch weitere chemische Spezies enthalten, wie z.B. Lösungsmittelmoleküle. Nach deren Erklärungsansatz sind Pränukleationscluster kleine, thermodynamisch stabile, gelöste Spezies, so dass keine Phasengrenze zwischen den Clustern und der Lösung besteht. Es handelt sich um hoch dynamische Gebilde, deren Konfiguration und Zusammensetzung sich mit einer Geschwindigkeit ähnlich von molekularen Neuarrangements in Lösung ändern kann. Diese Cluster bilden molekulare Vorläufer der nukleierenden Phase und sind am Prozess der Phasenseparation beteiligt. In ihnen können bereits strukturelle Motive enthalten sein, die denen der korrespondierenden kristallinen Phase entsprechen. Diese Aggregationsprozesse führen schließlich zur Ausbildung von amorphen oder kristallinen Nanophasen.

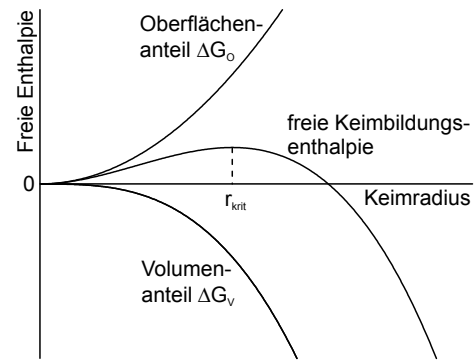


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der Größenabhängigkeit der freien Enthalpie eines Kristallkeimes im Rahmen der klassischen Nukleationstheorie mit dem kritischen Keimradius r_{krit} .

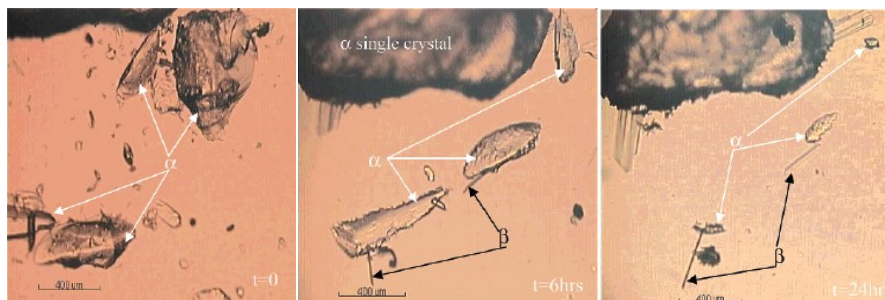


Abbildung 2.7: Lichtmikroskopische Aufnahmen aufgezeichnet während der lösungsvermittelten polymorphen Phasenumwandlung der α -Form in die β -Form von L-Glutaminsäure, nachgedruckt mit Genehmigung aus [55]. Copyright 2004 American Chemical Society.

Bei der Kristallisation verschiedener anorganischer, aber auch organischer Substanzen lassen sich Hinweise für das Auftreten von Pränukleationsclustern finden, darunter die Bildung von Calciumcarbonat [75] und -phosphat [76], Eisen(oxy)(hydr)oxiden [77] und Siliciumdioxid [78], aber auch bei Aminosäuren [79].

Die relativen Gleichgewichtslöslichkeiten von Polymorphen sind direkt proportional zur Differenz der freien Enthalpie zwischen den Polymorphen [1]. Nach Ostwalds Stufenregel wird eine metastabile Form mit einer höheren Löslichkeit als erstes aus der Lösung auftreten [45]. Die Kristalle der metastabilen Form gehen schließlich wieder in Lösung, während eine stabilere Form mit geringerer Löslichkeit nukleiert. Die Auflösung der metastabilen Form und Kristallisation der stabileren Form erfolgen dabei gleichzeitig. Die molekulare Neuordnung der Moleküle wird durch den Kontakt zur übersättigten Mutterlauge ermöglicht. Der Prozess der lösungsvermittelten Phasenumwandlung wird bestimmt über die relativen Geschwindigkeitskonstanten des Kristallwachstums und der Auflösung der jeweils beteiligten Polymorphe.

Bei einigen lösungsvermittelten polymorphen Phasenumwandlungen kann eine sekundäre Nukleation beobachtet werden [55–57]. Bei diesem Nukleationsmechanismus nukleiert ein zweites Polymorph auf der Oberfläche von zuerst gebildeten Keimen eines anderen Polymorphs der gleichen Substanz. Das sekundäre Polymorph weist eine höhere thermodynamische Stabilität als die initiale Form auf. Im folgenden wachsen die Kristalle der stabileren Phase weiter, während die Keime der metastabilen Phase beim Umwandlungsprozess simultan wieder vollständig in Lösung gehen. Dieser Mechanismus folgt also der Ostwaldschen Stufenregel [45]. Bei Kristallisation von L-Glutaminsäure erfolgt die Nukleation des sekundären β -Polymorphs dabei auf definierten Kristallflächen der Keime des primären α -Polymorphs [55, 56] (s. Abbildung 2.7). Möglich ist dies auf Kristallflächen, an denen die molekulare Erkennung nicht sehr spezifisch ist und eine Wechselwirkung der im Kristall eingebauten Moleküle mit Molekülen in anderer Konformation ermöglicht [55]. Bei diesem Phasenumwandlungsprozess ist die sekundäre Nukleation der bestimmende kinetische Faktor.

Verschiedene Ansätze beschäftigen sich mit der gezielten Kristallisation einer spezifischen Form aus der Lösung. Diese wirken jedoch meist sehr systemspezifisch und

erfordern umfassende Kenntnisse des polymorphen Systems und der jeweiligen Einflussfaktoren. Zum Teil lässt sich die Kristallisation über die Wahl des Lösungsmittels [80–82] oder den pH-Wert [83] beeinflussen. Bei Iso-Nicotinamid beispielsweise führen spezifische Lösungsmittel auch zu spezifischen Polymorphen [80]. Verschiedenste Additive kommen ebenfalls zum Einsatz, darunter Polymere [84], Polymer-Heterokeime [85, 86], Salze [87] und maßgeschneiderte Additive [88–91] wie auch Co-Crystallisatoren bzw. supramolekulare Heterosynthone [92–94]. Das Einbringen definierter Oberflächen als Templat kann ebenfalls zur kontrollierten Kristallisation bestimmter Polymorphe führen [95, 96]. Auch rein physikalische Faktoren wie die Größe des Ansatzes oder das Rühren der Lösung können einen Einfluss auf das Resultat der Kristallisation haben [55, 97].

2.2 Organische Modellverbindungen

2.2.1 Nifedipin

Bei Nifedipin (2,6-Dimethyl-4(2-Nitrophenyl)-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin, s. Abbildung 2.8, S. 18) handelt es sich um ein antihypertensiv (blutdrucksenkend), vasodilatierend (gefäßerweiternd) wirkendes Arzneimittel aus der Gruppe der Calciumkanal-Blocker vom Dihydropyridin-Typ [98], das zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt wird [99, 100]. Bis heute wurden mehrere Modifikationen des Nifedipins berichtet, das amorphe γ -Nifedipin und wenigstens drei kristalline Formen, wobei unterschiedliche Benennungssysteme Verwendung finden, I-II-III [101], A-B-C [102] und α - β - γ [103]. Trotz der seit 1977 bekannten Polymorphie [101] und der pharmakologischen Bedeutung der Substanz sind die thermodynamisch stabile Form α =I=A [104] und eine metastabile Form β =C [54, 105, 106] die einzigen Polymorphe, deren Kristallstruktur gelöst ist und die eindeutig zugeordnet sind. Ein weiteres als X-Form bezeichnetes Polymorph wurde bisher noch keinem der obigen Polymorphe zugewiesen [54]. Neben den Polymorphen der Substanz sind mehrere Dioxan-Solvate [107, 108], ein Nifedipin-Dimethylsulfoxid-Solvat (1:1) [109] und ein Nifedipin-Pyrazin-Solvat (2:1) [110] dokumentiert.

Da Nifedipin auch bei niedrigen Temperaturen relativ leicht und schnell aus der amorphen Phase kristallisiert, wird es häufig als Modellsubstanz zum Studium der Stabilität und der Kristallisation organischer Gläser eingesetzt [23, 59, 103, 111–113]. Der Glasübergang der unterkühlten Flüssigkeit liegt bei 46–48 °C [102, 111, 113, 114]. Aus dieser konnte bei thermoanalytischen Methoden ab 100 °C die Kristallisation einer metastabilen Form B mit einem Schmelzpunkt (Smp.) bei 163 °C beobachtet werden. Im Temperaturbereich von 120–152 °C bildet sich aus dieser Form das thermodynamisch stabile α -Nifedipin (Form A, Smp. 172 °C) [102, 107, 111–113]. Das Polymorph B steht mit dem metastabilen β -Nifedipin (Form C) enantiotrop in Beziehung [102, 113]. Der Phasenübergang erfolgt beim Abkühlen der Form B unter 30 °C [113], die umgekehrte Phasenumwandlung zeigt sich endotherm bei Temperaturerhöhung über 56 °C [102, 106, 113]. Groof *et al.* [102] konnten über Pulverdiffraktometrie bei variabler Temperatur erstmals die unterschiedliche Kristallstruktur aller drei Polymorphe nachweisen, was von Bortolotti *et al.* [106] bestätigt werden konnte. Insbesondere für die Form B ist der Temperaturbereich sehr klein, in dem Nukleation auftritt und die Form keine weitere

Phasenumwandlung zeigt [102, 106]. In der Literatur wird zum Teil noch bei etwa 80 °C die Kristallisation einer weiteren Form III (Smp. 134–137 °C) vor der ersten metastabilen Form B (Smp. 163 °C) berichtet [101, 107]. Noch weitere Polymorphe vor Bildung der Form B werden vermutet [102, 103, 114].

Die amorphe Form und drei Polymorphe α , β und γ lassen sich auch sehr gut anhand ihrer Raman- und FTIR-Spektren (vgl. Kapitel 2.3.2 und 3.2.2) unterscheiden [103]. Hierüber konnte im Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 90 °C aus der unterkühlten Flüssigkeit vorwiegend die Kristallisation des β -Polymorphs beobachtet werden [23, 59]. Vereinzelt tritt parallel dazu auch eine γ -Form auf [59, 103]. Beide Formen wandeln sich über die Zeit oder bei Temperaturerhöhung auf 110 °C bis 125 °C in α -Nifedipin um [59]. Bei 40 °C kristallisiert das unterkühlte Nifedipin innerhalb weniger Stunden über die β -Form zur α -Form [103]. Bei Temperaturen oberhalb von 120 °C kristallisiert α -Nifedipin direkt aus der unterkühlten Flüssigkeit [59]. Gunn *et al.* [54] detektierten parallel zur β -Kristallisation eine weitere kristalline Form X-Nif, die bei Raumtemperatur langsam zur β -Modifikation transformiert. Ihr Raman-Spektrum stimmt nicht mit dem der γ -Form überein. Ob es sich bei der bei thermoanalytischen Verfahren beobachteten Form III (Smp. 134 °C), dem bei VTXRD beobachteten Form B, der γ -Form aus schwingungsspektroskopischen Untersuchungen und dem X-Polymorph um dieselbe kristalline Phase handelt, ist noch nicht nachgewiesen. Es könnte sich hierbei also durchaus auch um zwei oder mehr Polymorphe handeln.

Die β -Form des Nifedipins weist unterhalb des Glasübergangs die schnelle, diffusionslose Glas-zu-Kristall-Wachstumsmodi (GC-Mode) auf [59]. Auf der freien Oberfläche des amorphen Materials ist das Kristallwachstum des β -Polymorphs sogar noch um eine Größenordnung schneller als im Bulk [23]. Durch eine Beschichtung der freien Oberfläche mit Gold lässt sich dieses oberflächen-verstärkte Wachstum auf die Wachstumsgeschwindigkeit im Bulk reduzieren [23]. Eine höhere relative Luftfeuchtigkeit und Temperatur beschleunigen die Keimbildung und Kristallisationsrate aus der unterkühlten Schmelze [103, 112].

Die Kristallisation von Nifedipin aus der Lösung in geläufigen organischen Lösungsmitteln ergibt stets α -Nifedipin [108]. Bei ersten *In-situ*-Untersuchungen konnte die metastabile β -Phase als transiente Phase detektiert werden [105]. Nifedipin ist im festen insbesondere aber im gelösten Zustand lichtempfindlich und wird photolytisch zu seinen Pyridin-Homologen 4-(2-Nitrosophenyl)pyridin und 4-(2-Nitrophenyl)pyridin zersetzt [115–117].

Aufgrund der unvollständig aufgeklärten Polymorphie und der schnellen Kristallisation wird die Substanz Nifedipin in dieser Arbeit als Modellschubstanz für Kristallisationsstudien herangezogen. Dabei werden sowohl die Kristallisation aus der amorphen Phase wie auch aus der Lösung untersucht.

2.2.2 Felodipin

Die organische Substanz Felodipin (Ethyl-methyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarboxylat, s. Abbildung 2.8) gehört zur Gruppe der Calciumkanal-Blocker des Dihydropyridin-Typs und ist Nifedipin strukturell sehr ähnlich. Die antihypertensiv (blutdrucksenkend) und vasodilatierend (gefäßerweiternd) wirkende Sub-

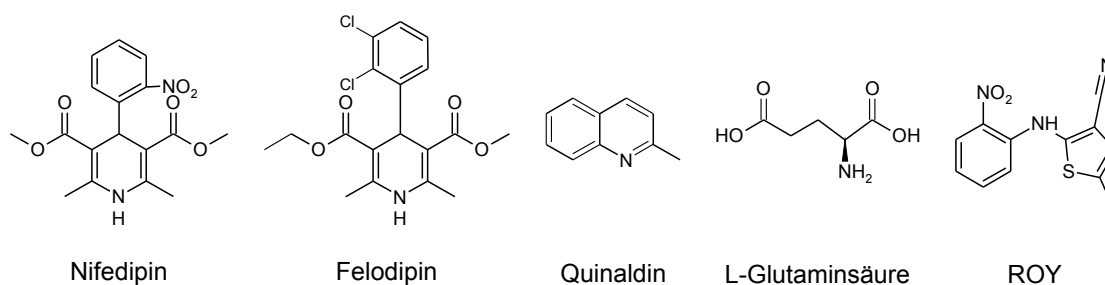


Abbildung 2.8: Ausgewählte Modellverbindungen.

stanz wird als Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (Hypertonie) und zur Vorbeugung von Angina pectoris eingesetzt [118, 119]. Felodipin ist ein molekularer Glasbildner mit einer Glasübergangstemperatur nahe 45 °C [42]. Bisher konnten vier kristalline Modifikationen von Felodipin über verschiedene Präparationsmethoden beobachtet und ihre Kristallstruktur gelöst werden, die Polymorphe I-IV. Des Weiteren werden noch ein Aceton-Solvat [120] und ein Formamid-Solvat [121] in der Literatur erwähnt.

Die thermodynamisch stabilste Form I [122] mit dem höchsten Schmelzpunkt (144 °C [83, 120, 123]) kristallisiert aus den meisten geläufigen organischen Lösungsmitteln [120] wie auch aus dem amorphen Felodipin der unterkühlten Flüssigkeit [25, 120, 123]. Bei thermoanalytischen Untersuchung an letzterer und deren Kristallisation fanden Srčić *et al.* [123] mit einer weiteren Form (Form II, Smp. 135 °C) erste Hinweise auf die Polymorphie von Felodipin. Form II resultierte auch beim Versuch der Co-Kristallisation von Felodipin mit Isonicotinamid [121]. Form III und Form IV wurden ebenso bei Co-Kristallisationsversuchen aus der Lösung erhalten [83]. Surov *et al.* [83] gelang die Kristallisation der vier Felodipin-Formen aus der Lösung durch Einstellung des pH-Wertes. Die Polymorphe I, II und III sind monotrop verbunden, wobei Form II das Polymorph mit der geringsten Stabilität ist. Form I und Form III sind hingegen nahezu isoenergetisch, da Form III nur eine geringfügig höhere Kristallgitterenergie aufweist [83]. Form IV konnte bisher nicht reproduzierbar und nur in sehr geringen Mengen erhalten werden [83]. Die amorphe Phase wie auch die Modifikationen I und II lassen sich gut anhand ihrer Raman- und auch FTIR-Spektren unterscheiden [120, 124–126]. Nur Form I und Form II kristallisieren aus der unterkühlten Flüssigkeit [25, 120, 123]. Form II weist dabei im Bulk stets ein diffusionskontrolliertes Kristallwachstum auf [25, 127]. Dahingegen zeigt Form I nahe und unterhalb des Glasübergangs diffusionsloses Kristallwachstum nach der Glas-zu-Kristall-Wachstumsmode (GC-Mode) mit einem sprunghaften Anstieg der Kristallwachstumsrate nahe des Glasübergangs [25]. Auf der Oberfläche des amorphen Materials wachsende Kristalle der Form I weisen ein noch weiter beschleunigtes Wachstum auf, was gelegentlich auch als oberflächen-verstärkte Wachstumsmode bezeichnet wird [25]. Form I kristallisiert bei allen Temperaturen deutlich schneller als Form II.

Der molekulare Glasbildner Felodipin wurde in dieser Arbeit sowohl aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum Nifedipin wie auch dem Auftreten der schnellen, diffusionslosen Kristallwachstumsmoden als Modellverbindung für die Untersuchungen an

der amorphen Phase als Präkursor für die Kristallisation eines definierten Polymorphs ausgewählt.

2.2.3 Quinaldin

Die organische Substanz Quinaldin (2-Methylchinolin, s. Abbildung 2.8) wird zur Synthese verschiedener Farbstoffe, Cyanin-Farbstoffe [128] oder Styrylfarbstoffe, eingesetzt [129–131]. Des Weiteren findet es Anwendung als Vorstufe in der Synthese von heterocyclischen Substanzen sowie als Ligand für Übergangsmetalle. Eine Kristallstruktur ist nicht in der Literatur beschrieben, was vermutlich durch die dafür nötigen Tieftemperaturmessungen bedingt ist. Bisher sind daher noch keinerlei kristalline Modifikationen der Substanz bekannt. Quinaldin liegt bei Raumtemperatur als farblose Flüssigkeit vor, die sich leicht bis unterhalb ihres Schmelzpunktes bei 264–270 K bis zum metastabilen Glaszustand unterkühlen lässt [132]. Der Glasübergang von Quinaldin liegt bei etwa 180 K. Die unterkühlte Flüssigkeit oberhalb des Glasübergangs weist neben dem primären Relaxationsignal kein sekundäres β -Signal auf, so dass es sich bei Quinaldin um einen molekularen Glasbilder vom Typ A handelt [133]. Wie in anderen glasbildenden Flüssigkeiten wird die strukturelle Relaxation bei Kühlung sehr langsam, d.h. die Korrelationszeit der Reorientierung eines Moleküls steigt von etwa $\tau = 10^{-12}$ s am Schmelzpunkt auf $\tau = 100$ s bei der Glasübergangstemperatur T_g . Da das Molekül polar ist, ist Quinaldin dielektrisch aktiv und die Dynamiken in der unterkühlten Flüssigkeit lassen sich somit über dielektrische Spektroskopie verfolgen. Quinaldin ist ein starres Molekül mit niedriger Symmetrie, daher müssen jegliche Dynamiken das gesamte Molekül involvieren. Dies sollte in einer Form von kooperativen Dynamiken im kristallinen Zustand resultieren.

Quinaldin ist ein starres Molekül mit im Vergleich zu Nifedipin und Felodipin nur wenig Wechselwirkungsmöglichkeiten. Die Eignung der unterkühlten Flüssigkeit als Vorläuferphase für metastabile kristalline Phasen und die potenzielle Polymorphie der Substanz interessieren hier.

2.2.4 L-Glutaminsäure

L-Glutaminsäure ist eine wichtige Aminosäure und findet häufig Anwendung als Zusatz in Pharmazeutika und Lebensmitteln (s. Abbildung 2.8). Die Substanz weist zwei polymorphe Formen mit aufgeklärter Kristallstruktur auf, die metastabile α -Form [134, 135] und das stabile β -Polymorph [136, 137]. Eine amorphe Form ist nicht bekannt. Die molekulare Konformation des Moleküls unterscheidet sich in den beiden Polymorphen in einem Torsionswinkel in der Hauptkohlenstoffkette. Dadurch können die beiden Formen in der festen Phase und in Lösung auch über Raman-Spektroskopie differenziert werden [56, 138].

Aus der wässrigen Lösung bilden sich zunächst vorwiegend Keime der metastabilen α -Form. Diese unterlaufen anschließend eine lösungsvermittelte polymorphe Phasenumwandlung in die thermodynamisch stabile β -Modifikation [55, 138, 139]. Die polymorphe Transformation erfolgt über sekundäre Nukleation des β -Polymorphs auf spezifischen Kristallflächen der α -L-Glutaminsäure-Kristalle [55, 56]. Die Transformation von der α -

Modifikation in die β -Form ist ein langsamer Prozess, der bis zu mehreren Stunden benötigt [139, 140]. Im trockenen, festen Zustand ist die α -Form stabil und zeigt keine Phasenumwandlung in die β -Form [139].

Der Kristallisationsprozess aus der Lösung ist jedoch stark von den Kristallisationsbedingungen, d.h. der Übersättigung, der Temperatur und dem Rühren der Lösung abhängig [97]. Bei niedriger Übersättigung und hoher Temperatur (45 °C) wird nur die β -Form erhalten, wohingegen bei niedriger Temperatur (25 °C) fast ausschließlich das α -Polymorph resultiert [97, 139]. Eine hohe Übersättigung hingegen führt stets zu Mischungen der beiden Polymorphe. Dabei ist bei niedrigeren Temperaturen der Anteil des α -Polymorphs und bei hohen Temperaturen der Anteil des β -Polymorphs höher [97]. Der Grund hierfür liegt darin, dass die Transformationsrate mit steigender Temperatur zunimmt, während die relative Nukleationsrate der α -Form abnimmt [139]. Auch das Rühren der Lösung hat einen Effekt. In stehender Lösung ohne Rühren kristallisiert auch im Bereich von 10–40 °C unabhängig von der Übersättigung ausschließlich und direkt die β -Modifikation ohne transiente α -Phase [97].

Des Weiteren kann die Kristallisation der L-Glutaminsäure aus der Lösung durch die Zugabe von anderen Aminosäuren beeinflusst werden. Verschiedene Aminosäuren verhindern die polymorphe Phasenumwandlung durch Stabilisation der α -Form und Unterdrückung des Wachstums der β -Form [89–91]. Dahingegen zeigte Glycin als Additiv in ersten Untersuchungen einen beschleunigenden Effekt auf die Nukleationsrate und die lösungsvermittelte Phasenumwandlung im Vergleich zur Kristallisation aus der reinen Lösung [140].

Der Kristallisationsprozess von L-Glutaminsäure als einer nicht glasbildenden Substanz soll aus der wässrigen Lösung unter den Bedingungen verschiedener Probenumgebungen sowie dem Einfluss des Additivs Glycin detaillierter charakterisiert werden.

2.2.5 ROY

ROY (5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitril, s. Abbildung 2.8) ist eine Vorstufe in der Synthese des Psychopharmakons Olanzapin (Antipsychotikum) [141]. Mit bisher zehn dokumentierten Modifikationen, davon sieben mit aufgeklärter Kristallstruktur, ist ROY die Substanz mit den meisten in der Literatur beschriebenen Polymorphen (s. Tabelle 2.1) [13, 14, 51, 95, 142, 143]. Die ROY-Kristalle weisen unterschiedliche Farben auf, nach deren roter, oranger und gelber Farbe die Substanz benannt ist. Die unterschiedlichen Farben werden durch die Konformationspolymorphie des ROY verursacht, d.h. das Molekül liegt in den verschiedenen kristallinen Phasen in unterschiedlichen Konformationen vor [17].

Aus der Lösung lassen sich sechs der Polymorphe erhalten: R, Y, OP, ON, YN und ORP [14]. Die Formen Y04, YT04 und R05 kristallisierten bisher nur aus der unterkühlten Schmelze [51, 143]. Das Polymorph RPL kristallisierte über Gasphasenepitaxie auf definierten Kristallflächen eines Bernsteinsäure-Substrats [95]. Die verschiedenen Polymorphe stehen monotrop, zum Teil enantiotrop zueinander in Beziehung. Das Polymorph Y ist von Raumtemperatur bis 70 °C die thermodynamisch stabile Phase. Die relative Stabilität nimmt in der Reihenfolge $Y > ON \approx OP > YT04 > R > YN > ORP$ ab.

Oberhalb von 70 °C ändert sich die Reihenfolge in der Stabilität zu $ON > OP > Y > YT04 > R > YN > ORP$ [51].

Der Großteil der Polymorphe ist bei Raumtemperatur stabil und sie können für Tage bis zu Jahren nebeneinander vorliegen, ohne dass Phasenumwandlungen auftreten. Die sehr geringen Differenzen in der freien Enthalpie der verschiedenen Polymorphe führen zu einer schlechten Selektivität bei der Kristallisation. Sowohl aus der Lösung wie auch aus der unterkühlten Schmelze können viele der Polymorphe simultan nebeneinander kristallisieren [14, 51, 143], so dass meist Mischungen aus mehreren Polymorphen erhalten werden. Diese gleichzeitige Kristallisation (engl. *concomitant crystallization* [10]) macht eine selektive Generierung eines einzelnen definierten Polymorphs zu einer besonderen Herausforderung. Bei Kristallisation aus der unterkühlten Schmelze tritt zusätzlich

Tabelle 2.1: Polymorphe der Substanz ROY nach [51] (^a Kristallstruktur noch nicht gelöst).

Name	Erscheinungsbild	Raumgruppe	Referenz
Y	gelbe Prismen	$P2_1/n$	[142]
R	rote Prismen	$P\bar{1}$	[142]
ON	orange Nadeln	$P2_1/c$	[142]
OP	orange Plättchen	$P2_1/n$	[14]
YN	gelbe Nadeln	$P\bar{1}$	[14]
ORP	orange-rote Plättchen	$Pbca$	[14]
RPL	rote Plättchen	a	[95]
Y04	gelb	a	[143]
YT04	gelbe Prismen	$P2_1/n$	[143]
R05	rot	a	[51]

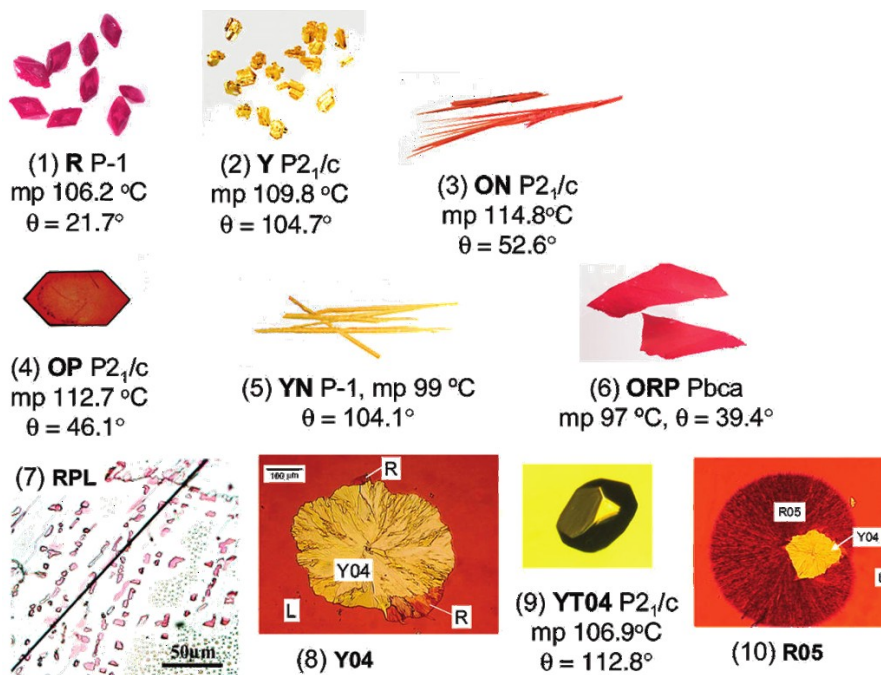


Abbildung 2.9: Polymorphe von ROY, nachgedruckt mit Genehmigung aus [13]. Copyright 2010 American Chemical Society.

auch die *cross-nucleation* [50, 51] zwischen Polymorphen als ein wichtiger Mechanismus der Kristallisation der ROY-Polymorphe auf [51, 52] (s. S. 8).

Aufgrund der zahlreichen, gut charakterisierten Polymorphe und der geringen Selektivität der Kristallisation wird ROY häufig als Modellverbindung in experimentellen und theoretischen Studien über selektive Polymorphie eingesetzt [28, 95, 144–149]. Besonders die Kristallisation aus der Lösung ohne die Zugabe von Impfkristallen oder anderen Additiven ist nur gering selektiv [14, 144]. Bisher konnte die selektive Kristallisation aus der Lösung nur durch das Beibringen von Impfkristallen des gewünschten Polymorphs oder in Anwesenheit von Polymeren als heterogene Keime erreicht werden [85].

In diesem Zusammenhang interessiert im Rahmen dieser Arbeit die Selektivität der Kristallisation der ROY-Polymorphe aus der Lösung unter den speziellen Bedingungen des schwebenden Tropfens im Ultraschall-Levitator (vgl. Kapitel 2.3.3 und 3.2.1).

2.3 Methoden zur Charakterisierung von Polymorphen

Durch die Unterschiede in der Kristallstruktur mit unterschiedlichen inter- und intramolekularen Wechselwirkungen zwischen den Molekülen und Varianzen in der molekularen Konformation unterscheiden sich die Polymorphe einer Substanz in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften. Je nach polymorphem System können diese groß oder auch nur marginal sein und auch verschiedene Eigenschaften betreffen. Prinzipiell sind alle analytischen Methoden zur Charakterisierung und Differenzierung der Polymorphe geeignet, die in der Lage sind, die Unterschiede in den Eigenschaften zu erfassen [2, 150, 151]. Die Untersuchung von Kristallisationsprozessen *in situ* erfordert des Weiteren Techniken, die eine ausreichende Zeitauflösung zur Verfügung stellen, um die ablaufenden Prozesse und auftretenden Phasenumwandlungen beobachten zu können [152]. Die analytischen Methoden müssen auch die Detektion und Identifikation von transienten metastabilen Phasen erlauben, die zum Teil nur eine kurze Lebensdauer aufweisen. Im folgenden sollen die geläufigsten Methoden zur Charakterisierung von Polymorphen vorgestellt werden, wobei der besondere Fokus auf den *in situ* einsetzbaren Methoden liegt.

2.3.1 Diffraktionsmethoden

Zur eindeutigen Identifizierung von Polymorphen sind kristallographische Methoden wie Röntgenbeugungsmethoden unerlässlich, da nur sie direkten Zugang zur Kristallstruktur der Polymorphe bieten, die die Ursache der Varianz in den Eigenschaften darstellt.

Die präziseste Kristallstrukturbestimmung neuer polymorpher Modifikationen erlaubt die Einkristallstrukturanalyse. Die Einheitszelle der Struktur wie auch die exakten Atompositionen mit interatomaren Abständen in der Kristallstruktur sind bestimmbar, wodurch die genaue Molekülkonformation, die molekulare Packung, intra- und intermolekulare Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungsmuster, Fehlordnungen im Kristall sowie die Dichte zugänglich sind. Die Anwendung der Einkristallstrukturanalyse ist jedoch auf einzelne Kristalle hoher Qualität mit ausreichender Größe beschränkt, hin-

zukommen Messzeiten von mehreren Stunden. Zahlreiche polymorphe Formen wurden über Einkristallstrukturanalyse strukturell charakterisiert [104, 122, 153, 154].

Über Röntgendiffraktometrie an pulverförmigen, kristallinen Proben ist für jedes Polymorph ein charakteristisches Pulverdiffraktogramm erhältlich, anhand dessen sich Polymorphe unterscheiden lassen, selbst bei unbekannter Kristallstruktur. Bei qualitativ hochwertigen Diffraktogrammen einer reinen kristallinen Phase ist auch aus Pulverdaten eine Strukturlösung neuer polymorpher Modifikationen möglich. Messeinrichtungen mit einer kontrollierten Probenumgebung erlauben die Untersuchung von polymorphen Umwandlungen in Abhängigkeit von Temperatur und Luftfeuchtigkeit [102, 155]. Durch sie wird auch die strukturelle Charakterisierung von polymorphen Phasen möglich, die bei Raumtemperatur nicht stabil sind.

Eine Kristallstrukturbestimmung ist auch aus Neutronenbeugungsdaten möglich [156]. Neutronenbeugung weist den Vorteil auf, dass sich die Streufaktoren der Atome wenig mit der Atomzahl ändern, so dass auch leichte Atome in der Kristallstruktur präzise detektiert werden können. So können polymorphe Systeme zum Beispiel auf ihr Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerk untersucht werden. Jedoch schränken der begrenzte Zugang zu Neutronenquellen wie auch die relativ großen Probenmengen und insbesondere die langen Messzeiten ihre Anwendung zur Charakterisierung von Polymorphen ein, vor allem als *In-situ*-Methode.

Röntgenbeugungsexperimente mit hochenergetischer Synchrotron-Röntgenstrahlung gestatten aufgrund der hohen Brillanz und einem hohen Photonenfluss der Strahlung die hohe Zeitauflösung, die für *In-situ*-Untersuchungen von Kristallisationsprozessen notwendig ist. Die Aufzeichnung von Röntgenbeugungsdaten in schneller Abfolge mit hoher Zeitauflösung ermöglicht auch das Erfassen sehr kurzlebiger Spezies und die eindeutige Zuordnung von kristallinen Polymorphen. Kristallisationsprozesse können *in situ* aus der Lösung und auch aus der amorphen Phase über Röntgenabsorptionsspektroskopie [157], energiedispersive Röntgenbeugung EDX [158] wie auch Weitwinkelröntgenstreuung (WAXS) [105, 159–163] und Synchrotron-Röntgendiffraktometrie [164] verfolgt werden. Die Kombination von Synchrotron-Röntgenbeugung mit weiteren Methoden ermöglicht einen umfassenderen Einblick in Kristallisationsprozesse.

2.3.2 Spektroskopische Methoden

Raman-Spektroskopie und Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (FTIR-Spektroskopie) eignen sich ebenfalls zur Charakterisierung der verschiedenen festen Phasen. Raman-Spektroskopie erlaubt die Differenzierung von Polymorphen [165–167], sowohl bei Kristallisation aus der amorphen Phase [103] wie auch aus der Lösung [138]. Schwingungsspektroskopie findet weite Anwendung in der Charakterisierung von pharmazeutischen Substanzen [166–168]. Diese schwingungsspektroskopischen Methoden liefern Informationen über molekulare Schwingungen und daher auch über molekulare Konformationen sowie inter- und intramolekulare Wechselwirkungen zwischen den Molekülen in amorphen und kristallinen Phasen. Die Methoden beruhen auf verschiedenen physikalischen Prozessen. FTIR-Spektroskopie beruht auf der Absorption von elektromagnetischer Strahlung durch die Schwingungsniveaus. Raman-Spektroskopie nutzt den inelas-

tischen Streuprozess (vgl. Kapitel 3.2.2). Die Methoden liefern komplementäre Informationen und ergänzen sich sehr gut. Beide können zwischen verschiedenen Polymorphen unterscheiden. Aufgrund der starken Absorption im Infrarot-Bereich von vielen Lösungsmitteln wie insbesondere auch Wasser lässt sich die FTIR-Spektroskopie nicht zur Untersuchung von Kristallisationsprozessen in Lösung einsetzen, nur zur Charakterisierung von Feststoffen. Die starke Absorption von Wasser behindert auch die Anwendung von FTIR-Spektroskopie in normaler Luftatmosphäre – üblicherweise wird in trockener Luft als Atmosphäre gemessen. Auch bedarf es für FTIR-Spektroskopie einer entsprechenden Probenvorbereitung.

Raman-Spektroskopie benötigt keinerlei Probenvorbereitung und kann auch in normaler Atmosphäre und zur Untersuchung von Lösungsmitteln eingesetzt werden. Je nach Molekül und den Unterschieden zwischen den Molekülen in den verschiedenen Polymorphen können die Raman-Spektren zur Differenzierung der Polymorphe einer Substanz herangezogen werden. Sie ergänzt die Röntgenbeugungsmethoden hinsichtlich der eindeutigen Identifizierung verschiedener Modifikationen und ermöglicht auch die Charakterisierung amorpher Phasen sowie die Detektion kleinster Kristallite, deren Größe für die Erfassung mit Röntgenmethoden nicht ausreicht. Die Methode ist in der Lage zwischen den verschiedenen Polymorphen zu unterscheiden, sowohl in der festen Phase wie auch in Lösung. Des Weiteren lassen sich amorphe Phasen charakterisieren und in Kombination mit den bekannten Spektren der Lösungsmittel Beiträge von Lösungsmitteln identifizieren. Durch die hohe Zeitauflösung eignet sie sich ebenfalls für *In-situ*-Experimente.

In-situ-Raman-Spektroskopie stellt daher eine exzellente Ergänzung zu zeitaufgelöster Röntgenbeugung mit Synchrotron-Röntgenstrahlung dar. Die simultane Anwendung dieser beiden orthogonalen Charakterisierungsmethoden mit hoher Zeitauflösung ermöglicht die Kristallisation und die polymorphen Phasenumwandlungen *in situ* zu verfolgen. Die *In-situ*-Charakterisierung und eindeutige Zuordnung aller Phasen, die im Verlauf des Kristallisationsexperiments auftreten, ist möglich.

2.3.3 Ultraschall-Levitation

Ein Ultraschall-Levitorator als Probenhalter, in dem feste und flüssige Proben in einem stehenden Ultraschallfeld levitiert werden können, ermöglicht eine völlig kontaktlose Probenumgebung mit direktem Zugang zur Probe [169, 170]. Der akustische Levitator generiert zwischen einer emittierenden Sonotrode und einem konkaven Reflektor eine stehende Ultraschall-Welle. Kleine, flüssige und feste Proben können in einem Knotenpunkt platziert werden, wo sie durch den axialen Schalldruck und radiale Bernoulli-Kräfte an ihrer Position im Knotenpunkt gehalten werden [171]. Bei flüssigen Proben tritt eine allmähliche Verdunstung des Lösungsmittels auf [172, 173], so dass sich die Konzentration gelöster Stoffe mit der Zeit erhöht. Durch die Erhöhung der Lösungsübersättigung wird schließlich die Kristallisation der gelösten Stoffe induziert [174]. Auch während und nach der vollständigen Verdunstung des Lösungsmittels wird die Probe an ihrer Position gehalten, so dass eine kontinuierliche Datenerfassung im Verlauf des gesamten Kristallisationsprozesses möglich ist [105, 162]. Ein umhüllender Stickstoffgasstrom um

den Tropfen ermöglicht die Kontrolle von Temperatur und Luftfeuchtigkeit in der Umgebung des levitierten Tropfens und verhindert das Eindringen von Staubpartikeln, die sonst als heterogene Nukleationsstellen dienen könnten [175]. Die kontaktlose Probenhaltung in einer gasförmigen Umgebung eliminiert den Einfluss von Behälteroberflächen auf die Nukleation und den Kristallisationsprozess [105, 176]. Somit erfolgt ein weitgehend homogener Kristallisationsprozess, da die Adsorption von gelösten Molekülen auf Fremdkörpern, wie Behälterwänden oder Rührblättern des Rührwerks, vermieden wird. Durch die kontaktlose Probenhalterung werden des Weiteren intrinsische Probleme der konventionellen experimentellen Methoden vermieden, wie Beiträge oder Streuung vom Probenhalter. Die akustische Levitation kann also zur Untersuchung von Kristallisationsprozessen in kleinen, flüssigen und auch festen Proben ohne den Einfluss des Probenhalters angewendet werden.

Der akustische Levitator als Probenhalter lässt sich mit einer Vielzahl an analytischen Methoden einsetzen, wie Röntgenbeugung (XRD) [177] oder Raman-Spektroskopie [178, 179]. Kristallisationsprozesse, sowohl aus der Lösung wie auch in der festen Phase, wurden mit energiedispersiver Röntgenspektroskopie (EDX) [158], Kleinwinkel- und Weitwinkelröntgenstreuung (SAXS/WAXS) [162, 163, 176, 180] oder Raman-Spektroskopie [105, 161, 181, 182] *in situ* studiert. Die Probe ist zudem aus allen räumlichen Richtungen direkt zugänglich, so dass auch Kombinationen aus mehreren Charakterisierungsmethoden an exakt derselben Probe ohne weiteres realisierbar sind. So ermöglicht die simultane Anwendung von WAXS und Raman-Spektroskopie eine umfassende Charakterisierung von Kristallisationsprozessen [105, 161].

2.3.4 Dielektrische Spektroskopie

Zur Charakterisierung der amorphen Phase eignet sich die dielektrische Spektroskopie. Die Methode erlaubt die Untersuchung der komplexen Dynamiken in unterkühlten molekularen Flüssigkeiten, Gläsern und glasartigen Kristallen sowie in Polymeren [183–186]. Damit können die für Glasbildner typischen schnellen Dynamiken des Haupt-Relaxationsprozesses (α -Prozess) und von Sekundärrelaxationen (β -Prozesse) studiert werden [133]. Die frequenzabhängige dynamische Suszeptibilität wird oberhalb wie auch unterhalb der Glastemperatur T_g vermessen [133, 187] und die dielektrischen Spektren über phänomenologische Modelle beschrieben, die den gesamten relevanten Frequenzbereich abdecken und sowohl Haupt- als auch Sekundärrelaxation berücksichtigen [185, 188]. Die dielektrische Spektroskopie eignet sich auch zur Identifikation und Charakterisierung des Phänomens der Polyamorphie (vgl. Abschnitt 2.1). Beispielsweise konnte bei der Substanz Triphenylphosphit (TPP) eine zweite röntgenographisch amorphe Phase als eine zweite hochviskose flüssige Phase identifiziert werden, die durch einen Phasenübergang erster Ordnung bei starker Unterkühlung der Flüssigkeit entsteht [41, 189]. Auch metastabile plastisch-kristalline Phasen können dielektrisch charakterisiert werden [190]. Das dielektrische Spektrum der unterkühlten Flüssigkeit wird durch ihre dielektrischen Relaxationsmerkmale der Hauptrelaxation (α -Prozess) und Sekundärrelaxation (β -Prozess) sowie die zugehörigen strukturellen Relaxationszeiten τ_α charakterisiert. Die Zeitkonstante τ_α der Strukturrelaxation als Funktion der Temperatur ist mit der Tem-

peraturabhängigkeit der Kristallwachstumsrate für das diffusionskontrollierte Wachstum verknüpft [191].

Dielektrische Spektroskopie kann auch zur Beobachtung der Kristallisation und Bestimmung der Kristallwachstumsraten aus der unterkühlten Flüssigkeit eingesetzt werden. Eine kristalline Phase ist meist dielektrisch inaktiv und weist daher ein deutlich schwächeres Signal im dielektrischen Spektrum auf als die unterkühlte Flüssigkeit. Eine Phasenumwandlung von der dielektrisch aktiven unterkühlten Flüssigkeit in eine dielektrisch inaktive kristalline Phase kann über den Anteil der noch verbleibenden unterkühlten Flüssigkeit isotherm als Funktion der Zeit verfolgt werden. Aus der Abnahme der Relaxationsstärke im Verlauf der Zeit kann die Kinetik der Phasenumwandlung ermittelt werden [192].

2.3.5 Thermoanalytische Verfahren

Zur Nachverfolgung der Phasenumwandlungen aus der unterkühlten Flüssigkeit eignen sich auch thermoanalytische Verfahren. Des Weiteren ermöglichen diese die Unterscheidung der Polymorphe anhand ihrer thermodynamischen Eigenschaften sowie die Untersuchung der Stabilitätsbeziehungen zwischen den Polymorphen. Differentialthermoanalyse (DTA) und dynamische Differenzkalorimetrie (engl. *differential scanning calorimetry*, DSC) können durch Temperaturänderung hervorgerufene Enthalpieänderungen ablaufender chemischer wie auch physikalischer Prozesse in der Probe quantitativ erfassen. Phasenumwandlungen lassen sich auch isotherm kalorimetrisch quantitativ charakterisieren. Die Verfahren benötigen nur kleine Probenmengen im mg-Bereich und liefern relativ schnell einen Überblick über die Phasenumwandlungen des polymorphen Systems im ausgewählten Temperaturbereich. Die exothermen und endothermen Phasenübergänge wie auch Festphasenreaktionen können untersucht werden: so lassen sich Prozesse wie Desolvatisierung, Kristallisation, Fest-Fest-Phasenumwandlungen oder Schmelzen detektieren. Auch der Glasübergang in einer unterkühlten Probe kann registriert werden.

Die Polymorphe lassen sich über die von ihnen unter Temperatureinwirkung aufgezeigten Phasenübergänge differenzieren. Die Stabilitätsverhältnisse der Polymorphe können geklärt werden. Durch die unterschiedliche Kristallgitterenergie der Polymorphe weisen sie Unterschiede in ihrem Schmelzpunkt auf, der somit auch zur Identifikation der Substanzen herangezogen werden kann [107]. Mit dynamischen Temperaturprogrammen lassen sich die Phasenumwandlungen auf Reversibilität bzw. Irreversibilität untersuchen, was Rückschlüsse auf die Enantiotropie bzw. Monotropie zwischen den polymorphen Formen erlaubt [14, 83, 102].

Thermogravimetrische Verfahren (TG) erfassen die Massenänderung der Probe bei Temperatureinwirkung, so dass die Stöchiometrie von Solvaten, deren Desolvatisierungskinetiken und Sublimationsraten und darüber auch der Dampfdruck und die Sublimationswärme ermittelt werden können [193, 194]. Die Charakterisierung mit Lösungskalorimetrie und die Bestimmung von Löslichkeit und intrinsischer Auflösungsrate gibt weitere Informationen über die relative Stabilität der Polymorphe [83].

Da die Methoden jedoch keine strukturellen Informationen und somit keine eindeutige Identifikation der vorliegenden Phasen liefern, ist eine Ergänzung durch andere

Verfahren notwendig. Hierfür bieten sich sowohl spektroskopische Verfahren wie FTIR-Spektroskopie [195] oder auch Röntgendiffraktometrie [102] an.

2.3.6 Mikroskopie

Mit Lichtmikroskopie lassen sich die Polymorphe anhand der unterschiedlichen optischen und morphologischen Eigenschaften ihrer Kristalle untersuchen [196]. Die Polymorphe der Substanz ROY zum Beispiel lassen sich sehr gut anhand der Farbe – gelb, orange, rot – und der Morphologie – prismatisch, nadelartig, plättchenförmig – ihrer Kristalle unterscheiden [13, 14]. Auch über Doppelbrechung, Brechungsindizes, Interferenzmuster und Dispersion können kristalline Phasen unter dem Mikroskop unterscheidbar sein. Insbesondere die Kombination aus Polarisationsmikroskop mit einem Heiztisch erlaubt das Verhalten der verschiedenen festen Phasen in Abhängigkeit von der Temperatur zu untersuchen und ermöglicht ein schnelles Screening auf Polymorphie. Über Änderungen der optischen und morphologischen Eigenschaften können polymorphe Phasenumwandlungen beobachtet werden und darüber die relativen Stabilitäten der Polymorphe untersucht und auch neue Polymorphe entdeckt werden. Die Kombination mit anderen Verfahren ermöglicht eine eindeutige Identifikation. Mikroskopische Methoden lassen sich z.B. auch sehr gut mit Raman- oder FTIR-Spektroskopie koppeln [197]. Komplexe polymorphe Phasenumwandlung können beispielsweise durch Verwendung der Lichtmikroskopie in Kombination mit DSC aufgeklärt werden [198].

3 Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die ausgewählten organischen Modellverbindungen und weitere verwendete Chemikalien vorgestellt. Anschließend folgt eine Beschreibung der Probenpräparation und der experimentellen Durchführung ab Seite 31. Die theoretischen Grundlagen der verwendeten Methoden sowie die eingesetzten Geräte und Verfahren werden ab Seite 34 kurz dargelegt.

3.1 Material

3.1.1 Organische Modellverbindungen

Die ausgewählten organischen Modellverbindungen Nifedipin, Felodipin, L-Glutaminsäure und ROY wurden mit Röntgendiffraktometrie und Raman-Spektroskopie charakterisiert. Durch Vergleich der Röntgendiffraktogramme mit aus Einkristalldaten der CSD Datenbank berechneten Diffraktogrammen konnten die Substanzen als röntgenografisch rein identifiziert und die vorliegende kristalline Form bestimmt werden. Alle liegen in ihrer thermodynamisch stabilsten Modifikation vor. Die bei Raumtemperatur flüssige Modellverbindung Quinaldin wurde mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert. Die Reinheit der verwendeten Substanzen, der Hersteller und die vorliegende Modifikation sind in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Tabelle 3.1: Ausgewählte organische Modellverbindungen mit ihrer Reinheits- und Herstellerangabe sowie der vorliegenden polymorphen Form.

Substanzname	Summenformel	Reinheit	Hersteller	Polymorph
Nifedipin	$C_{17}H_{18}N_2O_6$	$\geq 98 \%$	Sigma Aldrich, Taufkirchen, Deutschland	α -Form
Felodipin	$C_{18}H_{19}NO_4Cl_2$	k.A.	Molekula GmbH, München, Deutschland	Form I
L-Glutaminsäure	$C_5H_9NO_4$	$\geq 99.0 \%$	VWR International, Ltd., Poole, England	β -Form
ROY	$C_{12}H_9N_3O_2S$	$\geq 98 \%$	Intatrade Chemicals GmbH, Bitterfeld-Wolfen, Deutschland	Form Y
Quinaldin	$C_{10}H_9N$	$\geq 97 \%$	Alfa Aesar GmbH, Karlsruhe, Deutschland	entfällt*

* Quinaldin weist einen Schmelzpunkt von -3°C auf. Bei Raumtemperatur liegt die Substanz als viskose Flüssigkeit vor.

Die Reinheit des gekauften Felodipins wurde über ^1H -NMR-Spektroskopie überprüft. Es konnten keinerlei Verunreinigungen detektiert werden. Auch die Raman-Spektren ermöglichen eine Identifikation der vorliegenden Substanz und im Fall der festen Modellverbindungen eine eindeutige Zuordnung des vorliegenden Polymorphs durch Abgleich mit Referenz-Spektren. Das Raman-Spektrum der Substanz ROY im gekauften Zustand wies einen sehr intensiven Fluoreszenz-Untergrund auf. Erst nach Aufreinigung durch Umkristallisation konnten Raman-Spektren der Substanz gewonnen werden.

Aufreinigung von ROY. 2 g ROY wurden in 80 mL Ethanol (abs.) unter Rühren für 30 min am Rückfluss zum Sieden gebracht und anschließend nach kurzer Abkühlung mit zwei Spatelspitzen Aktivkohle versetzt. Die Suspension wurde erneut für 15 min unter Rückfluss zum Sieden gebracht und dann die Aktivkohle durch Filtration der heißen Lösung abgetrennt. Das Ethanol des Filtrates verdunstete bei Raumtemperatur. Zu den erhaltenen Kristallen wurden 20 mL Ethanol gegeben, die Suspension unter Rückfluss bis kurz vorm Siedepunkt erhitzt und dann portionsweise mit weiterem Ethanol versetzt bis sich die Kristalle vollständig lösten. Lagerung der abgekühlten Lösung bei 7°C resultierte in gelben Kristallen mit wenigen orangefarbenen und roten Kristallen. Die Kristalle wurden von der überstehenden Lösung abfiltriert, mit absolutem Ethanol gewaschen und bei Raumtemperatur zur Trockene belassen. Über Röntgendiffraktometrie konnten die manuell sortierten gelben Kristalle als Y-Form von ROY und die Beimengungen oranger und roter Kristalle als Polymorphe ON und R identifiziert werden [14].

3.1.2 Lösungsmittel und weitere verwendete Chemikalien

Die verwendeten organischen Lösungsmittel sind in Tabelle 3.2 aufgeführt und wurden ohne weitere Bearbeitung wie gekauft eingesetzt. Für alle Experimente mit Wasser als Lösungsmittel wurde Reinstwasser verwendet (Milli-Q Integral Wasseraufbereitungssystem „Synthesis A10“, Millipore Corporation, Billerica, MA, USA, Widerstand: $18.2\text{ M}\Omega\text{ cm}$ bei 25°C , Total organic carbon (TOC): 5 ppb). Glycin wurde von VWR erstanden ($\geq 97\%$, VWR International, Ltd., Poole, England).

Tabelle 3.2: Verwendete Lösungsmittel mit Reinheits- und Herstellerangabe.

Lösungsmittel	Reinheit	Hersteller
Aceton	$\geq 99.5\%$	Th. Geyer GmbH & Co. KG, Renningen, Deutschland
Acetonitril	$\geq 99.8\%$	J. T. Baker, Deventer, Niederlande
Benzonitril	$\geq 99\%$	Acros Organics, Geel, Belgien
Chloroform	$\geq 99.8\%$	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Dichlormethan	$\geq 99.5\%$	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Ethanol	$\geq 99.9\%$	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Ethylacetat	$\geq 99.5\%$	Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz
Methanol	$\geq 99.9\%$	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
1-Propanol	$\geq 99.5\%$	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
2-Propanol	$\geq 99.7\%$	Th. Geyer GmbH & Co. KG, Renningen, Deutschland
Tetrahydrofuran	$\geq 99.9\%$	Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz

3.1.3 Probenpräparation und experimentelle Durchführung

Unterkühlte Flüssigkeit

Zur Kristallisation aus der reinen amorphen Phase der unterkühlten Flüssigkeit als Präkursor wurden die Substanzen Nifedipin und Felodipin in der gekauften kristallinen Form über ihren Schmelzpunkt von 172–174 °C bzw. 145 °C erhitzt bis die Menge vollständig geschmolzen war. Die Schmelze wurde anschließend bei Raumtemperatur belassen und die unterkühlte Flüssigkeit erstarrte schließlich als feste, glasartige Phase. Für Nifedipin liegt der Glasübergang bei 47 °C und Felodipin bei 45 °C. Die bei Raumtemperatur flüssige Substanz Quinaldin wurde zügig auf eine Temperatur unterhalb ihres Glaspunktes bei –90 °C abgekühlt, um eine vorzeitige Kristallisation zu umgehen. Für die Charakterisierung der amorphen Phasen mit dielektrischer Spektroskopie (S. 48), dynamischer Differenzkalorimetrie, Differentialthermoanalyse und -gravimetrie (S. 50), sowie der Tieftemperatur-Röntgendiffraktometrie (S. 39) an Quinaldin erfolgte die Präparation der unterkühlten Flüssigkeit in der Probenkammer der jeweiligen Apparatur.

Für die Untersuchung mit Raman-Spektroskopie (S. 44) und Lichtmikroskopie (S. 52) wurden die Proben wie oben beschrieben auf einem Glasobjektträger (Deckgläser, Stärke 1, Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland) hergestellt. Zur Herstellung der unterkühlten Schmelze des Felodipins mit definierter Schichtdicke wurde die geschmolzene Probe auf 105 °C abgekühlt. Anschließend wurde die viskose Flüssigkeit mit einer ebenfalls auf 105 °C temperierten Rakel (Vierfach-Filmziehrahmen Modell 360, ERICHSEN GmbH & Co. KG, Hemer, Deutschland) mit einer Spalthöhe von 90 µm gerakelt, so dass sich ein Film mit einer Schichtdicke von etwa 65 µm ergab.

Amorphe Phasen aus der Lösung

Die amorphen Phasen der Substanzen Nifedipin und Felodipin wurden auch aus Lösungen der beiden Modellsubstanzen in organischen Lösungsmitteln hergestellt, die in Tabelle 3.3 aufgeführt sind. Die jeweiligen Konzentrationen lagen deutlich unterhalb der Sättigungskonzentrationen [100, 199], um die vollständige Lösung der festen Komponenten zu gewährleisten und die Anwesenheit von Kristalliten ausschließen zu können. Die Lösungen des Nifedipins wurden aufgrund ihrer Lichtempfindlichkeit immer frisch hergestellt und so gut wie möglich vor Licht geschützt im Dunklen gelagert.

Tabelle 3.3: Zur Herstellung der amorphen Phasen von Nifedipin und Felodipin verwendete Lösungen unter Angabe des Lösungsmittels und der jeweiligen Konzentration c .

Substanz	Lösungsmittel	c [mmol/L]
Nifedipin	Aceton	182
	Acetonitril	72
	Chloroform	202
	Dichlormethan	182
	Ethylacetat	72
	Tetrahydrofuran	200
Felodipin	Aceton	195

In einem typischen Experiment wurden jeweils 30 µL einer Lösung auf einen dünnen Glasobjektträger pipettiert und die Proben dann vor äußeren Einflüssen geschützt und im Falle des Nifedipins im Dunklen gelagert. Nach dem vollständigen Verdunsten des

3 Material und Methoden

Lösungsmittels blieb ein dünner, glasartiger Substanzfilm auf der Oberfläche zurück. Die nach wenigen Minuten einsetzende Kristallisation der Substanz ging von statistisch verteilten Kristallisationskeimen aus und wurde an zufällig ausgewählten Stellen *in situ* mit Raman-Mikrospektroskopie verfolgt. Nach Abschluss der Kristallisation wurden weitere Stellen der Filme *ex situ* charakterisiert. Die Kristallisation der Felodipin-Filme wurde ebenso mit Weitwinkelröntgenstreuung *in situ* verfolgt und die vollständig kristallisierten Filme mit Röntgendiffraktometrie *ex situ* charakterisiert. Weitere gleichartige Kristallisationsexperimente wurden mit Hilfe eines Lichtmikroskops ausgestattet mit einer Heizplatte verfolgt und die Kristallisationsgeschwindigkeiten der zuerst kristallisierenden Modifikation in Abhängigkeit von der Temperatur für Nifedipin im Bereich von 30–60 °C, für Felodipin im Bereich von 10–100 °C ermittelt. Für die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Wachstumsrate wurden nur Kristallisationsverläufe herangezogen, bei denen das Kristallwachstum des beobachteten Kristallkeims während des gesamten Heizexperiments ungehindert in eine Richtung erfolgen konnte. In jedem Experiment wurde das Wachstum eines wachsenden Keimes im ausgewählten Temperaturbereich beobachtet.

Kristallisation des Nifedipin-Hydrats

In einem Braunglas-Gefäß wurden 68.4 mg Nifedipin in 2 mL Ethylacetat vollständig gelöst, die Lösung mit 54 µL Wasser versetzt und anschließend je 1 mL der Lösung in eine Glaspetrischale pipettiert. Nach vollständiger Verdunstung des Lösungsmittels verblieben kleine weiße bis fahlgelbe Kristalle des Nifedipin-Hydrats mit rechteckiger, plättchenförmiger Morphologie. Diese wurden unter dem Lichtmikroskop manuell von den daneben vorliegenden gelblichen Kristallen des α -Nifedipins separiert. Mit den gewonnen Kristallen wurde eine Einkristallstrukturanalyse durchgeführt, wobei der Kristall für die gesamte Messdauer auf –80 °C gekühlt wurde. Des Weiteren erfolgte die Charakterisierung der stets frisch hergestellten Kristalle mit Raman-Spektroskopie, Infrarot-Spektroskopie sowie mittels Differentialthermoanalyse und -gravimetrie gekoppelt mit Massenspektrometrie im Temperaturbereich von 25–370 °C.

Kristallisation aus der Lösung im Ultraschall-Levigator

Für die Untersuchung der Kristallisationsprozesse aus der Lösung im Ultraschall-Levigator wurden verschiedene Lösungen der Modellsubstanzen Nifedipin, L-Glutaminsäure und ROY hergestellt. Die verwendeten Lösungen der Substanzen Nifedipin und ROY sind mit Lösungsmittel und Konzentration in den Tabellen 3.4 und 3.5 aufgeführt. Die jeweiligen Konzentrationen lagen meist deutlich unterhalb der Sättigungskonzentrationen, um die vollständige Lösung der festen Komponenten zu gewährleisten und die Anwesenheit von Kristalliten ausschließen zu können. Die Lösungen des Nifedipins wurden aufgrund der geringen Stabilität gegenüber Licht immer frisch hergestellt und vor Licht geschützt im Dunklen gelagert.

Für die wässrigen Lösungen der L-Glutaminsäure wurde 1.00 g der β -Form von L-Glutaminsäure mit 100 mL Reinstwasser versetzt. Die resultierende Konzentration von

10 g L^{-1} lag leicht unterhalb der Sättigungskonzentration bei 25°C . Der verbliebene Bodensatz löste sich unter Rühren bei 45°C für 30 Minuten vollständig. Die resultierende klare Lösung wurde anschließend ohne Rühren bei Raumtemperatur belassen. Sobald die Temperatur der Lösung auf 25°C fiel, wurde ein Tropfen der Lösung in den Ultraschall-Levitator überführt.

Jeweils $5 \mu\text{L}$ der entsprechenden Lösung wurden in den mittleren Knotenpunkt der stehenden Schallwelle eines speziell angefertigten Ultraschall-Levitators pipettiert (Eppendorf-Pipette, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland). Durch die Verdunstung des Lösungsmittels erfolgte zunächst eine Aufkonzentration, dann die Kristallisation des Analyten. Die Kristallisationsprozesse wurden im Labor mit Raman-Spektroskopie sowie am Synchrotron mit Weitwinkelröntgenstreuung gekoppelt mit Raman-Spektroskopie *in situ* verfolgt. Die Experimente wurden für die jeweilige Lösung in der entsprechenden Konzentration mit jeweils drei bis neun Wiederholungen durchgeführt. Beim Kristallisationsprozess von L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung wurden zusätzlich *in situ* mit der IR-Blitzlicht-Volumenbestimmung Bilder des Tropfens aufgenommen.

Kristallisation aus der Lösung im Batch

17.05 g L-Glutaminsäure wurden in einem Erlenmeyerkolben mit 500 mL Reinstwasser versetzt, so dass sich eine Konzentration von 34.10 g/L ergab, was einer relativen Übersättigung von 0.5 bei 45°C entspricht. Der Analyt löste sich unter Rühren bei 55°C innerhalb von 30 Minuten vollständig. Die resultierende klare Lösung wurde in den Batch-Kristallisator mit Durchflussmesszelle überführt und das Wasserbad so temperiert, dass die Lösung eine konstante

Tabelle 3.4: Nifedipin-Lösungen zur Kristallisation im Ultraschall-Levitator mit dem jeweiligen Lösungsmittel, der Konzentration c und der Sättigungskonzentration c_s . Mit * gekennzeichnete Angaben aus Referenz [100].

Lösungsmittel	$c[\text{mmol/L}]$	$c_s[\text{mmol/L}]$
Aceton	91	722*
Acetonitril	72	136
Chloroform	101	404*
Dichlormethan	116	462*
Ethanol	19	49*
Ethylacetat	72	144*
Methanol	26	75*
2-Propanol	12	26
Tetrahydrofuran	100	502

Tabelle 3.5: Lösungen von ROY zur Kristallisation aus organischen Lösungsmitteln im Ultraschall-Levitator mit der jeweiligen Konzentration c .

Lösungsmittel	$c [\text{mmol/L}]$
Aceton	270
	135
	68
	53
Acetonitril	131
	64
Benzonitril	77
Dichlormethan	502
	251
	123
Ethylacetat	185
	94
	47
Methanol	21
	10
	7
1-Propanol	22
	11
	7

Temperatur von 45 °C aufwies. Bei der Untersuchung des Einflusses von Glycin auf den Kristallisationsprozess von L-Glutaminsäure wurde das Additiv der Lösung bereits vor dem Erwärmen in verschiedener Konzentration von 2500 ppm, 5000 ppm und 7500 ppm zugesetzt. Die Kristallisation wurde über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden zeitaufgelöst mit Weitwinkelröntgenstreuung verfolgt.

3.2 Methoden

3.2.1 Röntgenbeugung

Die Röntgenbeugungsmethoden machen sich die Wechselwirkung elektromagnetischer Strahlung im Bereich der Röntgenstrahlung mit Wellenlängen von 10^{-8} - 10^{-12} m mit den Elektronen der Atome in einem periodisch angeordneten Gitter wie dem Kristall zu Nutze. Im Folgenden sollen kurz die Erzeugung von Röntgenstrahlung, ihre Wechselwirkung mit kristallinem Material sowie die verschiedenen, eingesetzten Anwendungsmethoden beschrieben werden.

Erzeugung von Röntgenstrahlung

Ein Möglichkeit der Erzeugung von Röntgenstrahlung bieten Röntgenröhren. In diesen emittiert eine stromdurchflossene Glühkathode Elektronen, die durch eine angelegte Hochspannung in Richtung Anode beschleunigt werden. Ist die kinetische Energie der Elektronen oder der beim Auftreffen auf dem Anodenmaterial freigesetzten kontinuierlichen Bremsstrahlung groß genug, erfolgt eine Ionisierung der innersten Elektronenschalen der Anodenatome. Die Atome stabilisieren sich durch den Übergang von Elektronen eines höherliegenden Energieniveaus unter Abgabe charakteristischer Röntgenstrahlung diskreter Wellenlängen. Die Strahlung ist charakteristisch für das Anodenmaterial und die beteiligten Energieniveaus. Der Übergang eines Elektrons aus der L- in die K-Schale stellt den wahrscheinlichsten und energiereichsten dar und ergibt die intensive K_{α} -Strahlung mit den zwei Linien $K_{\alpha 1}$ und $K_{\alpha 2}$. Gebräuchlichstes Anodenmaterial ist Kupfer, dessen $K_{\alpha 1}$ -Wellenlänge von 1.540 598 Å häufig als Bezugswellenlänge dient. Durch Filter wird die für die Röntgenexperimente benötigte monochromatische Strahlung erhalten.

Eine andere Möglichkeit der Erzeugung von Röntgenstrahlung bieten Teilchenbeschleuniger wie die Synchrotrone. In diesen werden freie Elektronen durch Anlegen einer Spannung bis auf annähernd Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und dann in einen größeren Elektronenspeicherring injiziert. Die Elektronen werden durch Ablenk magneten zur Fokussierung und abwechselnd dazu angeordneten Resonatoren, stromdurchflossenen Spulen, zur Beschleunigung bei konstanter, relativistischer Geschwindigkeit auf einer Kreisbahn im Speicherring gehalten. Werden derartig stark beschleunigte Elektronen aus der geraden Flugbahn in eine Kurve gelenkt, verlieren sie Energie, was sich in der Emission charakteristischer Strahlung, der Synchrotronstrahlung, äußert. Der Wellenlängenbereich dieser breitbandigen Strahlung hängt von der Geschwindigkeit der Elektronen, deren Energie und dem Umlenkradius ab. Spezielle Anordnungen von Magneten, Wiggler

und Undulatoren, bringen die Elektronen auf sehr enge, kurz hintereinander erfolgende Auslenkungen und verstärken somit die Emission von Synchrotronstrahlung. Strahlrohre leiten die an Ablenkmagneten, Wiggeln oder Undulatoren emittierte elektromagnetische Strahlung zu den Experimentierstationen und bereiten sie dem Verwendungszweck entsprechend auf. Der Wellenlängenbereich wird durch Filter eingegrenzt und die Strahlung z.B. über einen Doppelkristallmonochromator dann monochromatisiert.

Die breitbandige Synchrotronstrahlung ist hochenergetisch, kohärent und weist einen sehr hohen Photonenfluss auf. Daher sind deutlich höhere Signalintensitäten zu verzeichnen, wodurch sich erheblich verkürzte Messzeiten ergeben. Röntgendiffraktometrie mit Synchrotronstrahlung ermöglicht die *In-situ*-Beobachtung schnell ablaufender Prozesse mit hoher Präzision und Zeitaufösung, wie z. B. Kristallisationsprozesse, die im Rahmen von einigen Sekunden bis wenigen Stunden ablaufen, und ist für diese Experimente unerlässlich.

Röntgenbeugung am Kristallgitter

In einem Kristall sind Atome, Ionen oder Moleküle dreidimensional periodisch angeordnet. Da die Wellenlänge der Röntgenstrahlung in der gleichen Größenordnung wie die chemischen Bindungsabstände in Molekülen und Kristallen liegt, tritt beim Auftreffen von Röntgenstrahlung auf den Kristall Beugung auf. Der Kristall wirkt als Beugungsgitter mit den interatomaren Abständen als Gitterabstand. Identische, sich periodisch wiederholende Atome spannen sogenannte Netzebenen auf, die sich entsprechend der Translationssymmetrie im Kristall mit definierten Netzebenenabständen periodisch wiederholen, so dass in einem Kristall verschiedene Beugungsgitter vorliegen.

Die Reflexion bzw. elastische Streuung der Röntgenstrahlung erfolgt an der Elektronendichteverteilung um die Atome einer solchen Netzebenenschar aus parallelen Netzebenen. Jedes Streuzentrum der Netzebenenschar ist Ausgangspunkt einer Kugelwelle, welche sich überlagern und miteinander interferieren. Wenn der Gangunterschied zwischen den Maxima der Kugelwellen ein Vielfaches der Wellenlänge des Primärstrahles beträgt, tritt konstruktive Interferenz auf. Der Gangunterschied lässt sich aus der geometrischen Betrachtung der Reflexion zweier Teilstrahlen an einer Netzebenenschar mit dem Netzebenenabstand d_{hkl} herleiten (s. Abbildung 3.1). Der eine Teilstrahl wird an der obersten Netzebene reflektiert, der zweite an einer tieferliegenden, so dass dieser Teilstrahl einen längeren Weg durch den Kristall zurücklegt. Der Einfallswinkel des Primärstrahles θ zur Netzebene ist für beide gleich dem Austrittswinkel θ der reflektierten Strahlung. Konstruktive Interferenz der gebeugten Strahlung tritt somit nur unter bestimmten Winkeln auf. Die Bedingung für positive Interferenz mit der Reflexionsordnung n und damit für einen mess-

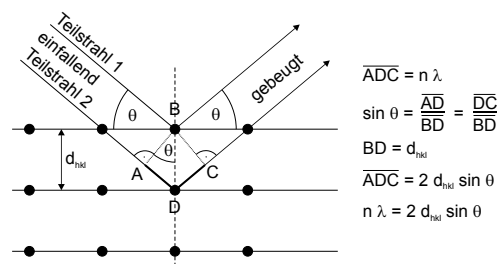


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Röntgenbeugung von zwei Teilstrahlen an einer Netzebenenschar im Kristall und Herleitung des Gangunterschieds für konstruktive Interferenz.

3 Material und Methoden

baren Beugungsreflex einer Netzebenenschar mit dem Netzebenenabstand d wird für eine Wellenlänge λ der Röntgenstrahlung und einen Winkel θ zwischen Netzebenenschar und einfallendem bzw. reflektiertem Strahl durch die Braggsche Gleichung wiedergeben:

$$n \lambda = 2 d_{hkl} \sin \theta \quad (3.1)$$

D.h. nur wenn die Netzebenenschar so zum einfallenden Primärstrahl orientiert ist, dass diese Beugungsbedingung erfüllt ist, tritt Röntgenbeugung auf und die Netzebene liefert unter einem definierten Winkel einen Reflex mit messbarer Intensität. Innerhalb eines Kristalls liegen viele Netzebenenscharen mit unterschiedlichen Netzebenenabständen vor, deren genaue Lage und Anzahl durch die Kristallstruktur bestimmt wird. Bei monochromatischer Primärstrahlung können also durch Variation des Einstrahlwinkels für einen Kristall viele Reflexe und damit ein gesamtes Beugungsmuster des Kristalls in Abhängigkeit vom Einstrahlwinkel erhalten werden. Die Intensität des jeweiligen Reflexes hängt von der Besetzung der Netzebene mit Atomen und der genauen Atomposition ab. Das Beugungsmuster eines Kristalls enthält somit die Information der exakten Anordnung der Atome im Kristall. Jeder Kristall weist ein für seine Kristallstruktur charakteristisches Beugungsmuster auf, anhand dessen sich verschiedene kristalline Phase unterscheiden lassen. Über eine Kristallstrukturanalyse kann aus dem Beugungsmuster einer unbekannten kristallinen Phase die Einheitszelle der Kristallstruktur und die genauen Atompositionen bestimmt werden. Die Struktur eines Kristalls wird über die Einheitszelle mit ihren Gitterkonstanten, den Kanten der Einheitszelle a , b und c , sowie den Winkeln α , β und γ zwischen diesen Achsen, und ihrer Symmetrie beschrieben. Die Lage einer Schar paralleler Netzebenen mit dem Netzebenenabstand d in der Einheitszelle wird über die Miller'schen Indizes h , k und l im reziproken Gitter wiedergegeben.

Einkristallstrukturanalyse

Bei der Einkristallstrukturanalyse erfolgt die Röntgenbeugung an einem einzelnen Kristall. Um möglichst viele der vorhandenen Netzebenen der dreidimensionalen Kristallstruktur in Reflexionsstellung zu bringen und ihre Reflexe zu erfassen, erfolgt durch üblicherweise vier Kreise zur Kristall- und Detektorbewegung eine Variation der Kristallorientierung zum Primärstrahl wie auch zum Detektor. Zur exakten Ausrichtung des Kristalls wird dieser auf einen Goniometerkopf präpariert. Einkristallbeugungsverfahren liefern ein dreidimensionales Beugungsbild des Kristalls aus punktförmigen Reflexen. Durch die Dreidimensionalität lässt sich eine sehr hohe Reflexanzahl erfassen, die eine Kristallstrukturanalyse ermöglicht. Die Elementarzelle des Kristalls mit ihrer Gittermetrik und den Gitterkonstanten kann aus der Lage einer beschränkten Anzahl an Reflexen ermittelt werden. Zur Berechnung der exakten Atompositionen in der Elementarzelle ist eine vollständige Vermessung der Intensitäten möglichst vieler Reflexe eines Kristalls nötig. Nach der Korrektur von Störfaktoren, der Datenreduktion, erfolgt die Berechnung der integralen Intensitäten und der Strukturamplitude der Reflexe. Aus diesen werden über verschiedene rechnerische Verfahren die Atomlagen in der Elementarzelle bestimmt. Die Strukturlösung liefert ein Strukturmodell, das anschließend über eine Strukturverfei-

nerung präzisiert wird. Dabei wird die Lage der Atome mit hoher Genauigkeit ermittelt und ihre thermische Bewegung durch anisotrope Temperaturfaktoren beschrieben.

Für die Einkristallstrukturanalyse der Nifedipin-Hydrat-Kristalle wurde ein Bruker AXS SMART Diffraktometer unter Verwendung von Molybdän K-Strahlung (0.71073 \AA), monochromatisiert über einen Graphit-Kristall, eingesetzt. Insgesamt 27980 Reflexintensitäten wurden mit einer Expositionszeit von 30 s pro Bild gemessen. Die Datenreduktion erfolgte mit Hilfe der Bruker AXS SAINT und SADABS Softwarepakete. Die Struktur wurde über direkte Methoden gelöst und über die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (full-matrix least squares Berechnung) mit SHELX verfeinert. Für Nicht-Wasserstoff-Atome wurden anisotrope thermale Parameter verwendet. Die Wasserstoffatome wurden isotrop mit $U_{\text{iso}}=1.2$ mal den U_{eq} Wert des Elternatoms behandelt. Im Falle von Methylgruppen wurde $U_{\text{iso}}=1.5$ mal den U_{eq} Wert gewählt.

Röntgendiffraktometrie

Bei der Röntgendiffraktometrie (engl. *X-ray diffraction*, XRD) erfolgt das Beugungsexperiment an einer polykristallinen Probe. Diese enthält viele unterschiedlich ausgerichtete Kristallkörner, von denen jedes für sich einen Einkristall darstellt und mit Einzelpunkten zum Beugungsbild beiträgt. Die Kristallite weisen eine Kristallorientierung innerhalb der Probe und damit zur Oberfläche und Kante der Probe, sowie eine durch die Kristallstruktur bestimmte Orientierung der Netzebenen in den Kristalliten auf. Ein ideal polykristallines Material besteht aus vielen, kleinen Kristallkörnern mit völlig regelloser Orientierung, wodurch die Bragg-Bedingung für viele Netzebenen gleichzeitig und in verschiedene Raumrichtungen erfüllt ist. Alle Netzebenen der zahlreichen Kristallite, die innerhalb der Probe so zum einfallenden Röntgenstrahl orientiert sind, dass die Beugungsbedingung für sie erfüllt ist, liefern einen Reflexbeitrag zum Beugungsbild unter dem Winkel 2θ bezogen auf die Richtung des Primärstrahls (vgl. Abbildung 3.1). Beugungskegel mit einem Öffnungswinkel von 4θ mit der Spitze in der Probe bilden sich aus. Jeder Beugungskegel enthält jeweils die punktförmigen Beugungsreflexe der Netzebenen mit gleichem Netzebenenabstand in alle möglichen Raumrichtungen.

Bei Bragg-Brentano-Anordnung fällt ein divergenter Primärstrahl unter dem Eintrittswinkel θ auf die Oberfläche des flachen Probenpräparats. Die gebeugte Röntgenstrahlung wird vom Detektor unter dem Austrittswinkel θ zur Probenoberfläche registriert. Röntgenquelle und Detektor sind auf einem Goniometerkreis mit definiertem Radius angeordnet, in dessen Zentrum sich die Probe befindet. Um Netzebenen mit verschiedenen Netzebenenabständen zu erfassen, wird der Eintrittswinkel durch Bewegung der Röntgenquelle auf dem Goniometerkreis variiert und der ebenfalls bewegliche Detektor registriert die gebeugte Strahlung unter dem jeweiligen Winkel θ . Beim Bragg-Brentano-Fokussierprinzip werden nur Beugungsreflexe von Kristallitnetzebenen erfasst, die parallel zur Probenoberfläche ausgerichtet sind.

Andere Labor-Diffraktometer und insbesondere Synchrotron-XRD verwenden einen feststehenden, parallelen Röntgenstrahl, der die Probe unter einem definierten Winkel bestrahlt. Die Intensität der gebeugten Strahlung wird mit einem Punktdetektor, der einen Winkelbereich der Beugungskegel linear abfährt, oder mit einem gebogenen orts-

empfindlichen Detektor, der größere Winkelbereiche simultan aufzeichnen kann, registriert (s. Abbildungen 3.2 und 3.3). Diese Messanordnung weist eine verbesserte Kornstatistik auf, da alle Netzebenen innerhalb der Eindringtiefe des Röntgenstrahls zum Messsignal beitragen, deren Röntgenreflexe auf der Abtastrichtung des Detektors liegen. Die Probe kann als horizontal angeordnetes, flaches, ebenes Probenpräparat oder in einer dünnen Kapillarglasröhre im Strahlengang platziert werden. Zur Vergrößerung der bestrahlten Fläche und damit Verbesserung der Kornstatistik wird das flache Probenpräparat meist auf einem rotierenden Probenteller montiert. Bei Kapillaranordnung erhöht die Drehung der Kapillare um ihre eigene Achse die Kornstatistik und bringt viele Kristalle in Beugungsstellung.

Ein Röntgendiffraktogramm gibt die gemessene Intensität pro Winkelschritt als Funktion des doppelten Beugungswinkels 2θ bezogen auf die Wellenlänge des Primärstrahls wieder. Die Kristallstruktur einer Phase bestimmt die Anzahl, Lage, Intensität und Form der Reflexe im Diffraktogramm. Amorphe Phasen tragen mit sehr breiten, unspezifischen Streusignalen zum Untergrund des Diffraktogramms bei. Anhand des Diffraktogramms kann daher eine qualitative und quantitative Phasenanalyse über den Abgleich mit den Diffraktogrammen reiner Phasen erfolgen. Die Bestimmung der Kristallstruktur unbekannter Phasen ist ebenso möglich. Da jedoch die dreidimensionale Beugungsinformation auf eine Dimension reduziert ist, ist die Reflexanzahl verglichen mit Einkristallaufnahmen deutlich niedriger. Für die Kristallstrukturanalyse werden zunächst bei der Indizierung des Diffraktogramms den Reflexen Netzebenenscharen zugeordnet und die Gitterkonstanten der Elementarzelle bestimmt. Im Anschluss erfolgt über verschiedene rechnerische Verfahren die Ermittlung der Atomverteilung und Geometrie der Atomanordnung aus den Reflexintensitäten. Über eine Rietveld-Verfeinerung wird die erhaltene Strukturlösung präzisiert.

Bei texturierten Proben, die eine Vorzugsausrichtung der Kristallite aufweisen, und Proben mit nur sehr wenigen Kristalliten kann es vorkommen, dass für einige Kristallitnetzebenen keine oder nur sehr wenige Körner mit der Netzebene optimal zum einfallenden Röntgenstrahl orientiert sind. Die Beugungsbedingung ist für sie nicht erfüllt oder ihre Reflexe erscheinen nicht in Abtastrichtung, so dass ihre Beugungsintensität vom Detektor nicht erfasst wird. Das erhaltene Diffraktogramm weist von der ideal polykristallinen Probe abweichende Reflexintensitäten auf, was die Phasenidentifikation und insbesondere eine Kristallstrukturlösung erschwert.

Röntgendiffraktometrie in Kapillaranordnung. Röntgenpulverdiffraktogramme der Feststoffe wurden mit einem Bruker D8 Discover Diffraktometer (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Deutschland) ausgestattet mit einem Lynxeye Detektor unter Verwendung von Cu-K $_{\alpha 1}$ -Strahlung ($\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$) bei Raumtemperatur aufgezeichnet. Die Proben wurden für eine homogene Kristallitgrößenverteilung mit ausreichend kleiner Kristallitgröße in einem Achatmörser gemahlen und anschließend in Borosilikat-Kapillaren (0.3 oder 0.5 mm Ø, Mark-Röhrchen für röntgenographische Aufnahmen, Firma W. Müller, Schönweide, Deutschland) gefüllt. Die Diffraktogramme wurden bei 60 Umdrehungen/min der Kapillare von $5\text{--}60^\circ 2\theta$ mit 0.009° Schrittweite und 7.5 s bis 10 s Messzeit pro Schritt aufgezeichnet.

Röntgendiffraktometrie in Bragg-Brentano-Geometrie. Die Charakterisierung der auf Glasobjektträgern kristallisierten Proben erfolgte mit einem Bruker-AXS D5000 Diffraktometer (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Deutschland) in Bragg-Brentano-Geometrie mit einer 1 mm Divergenzschlitzblende und 0.1 mm Eingangsblende unter Verwendung eines SolX Si(Li)-Halbleiterdetektors. Als Primärstrahlquelle wurde Cu-K $_{\alpha 1,2}$ -Strahlung ($\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$) mit einer Arbeitsleistung von $40 \text{ kV} \times 30 \text{ mA}$ eingesetzt. Die Glasobjektträger mit den kristallisierten Proben wurden anstelle eines üblichen flachen Probenträger in die Probenhalterung eingespannt und rotierten während der Beugungsexperimente mit 15 Umdrehungen/min. Die Messungen erfolgten von $5\text{--}80^\circ 2\theta$ bzw. $5\text{--}60^\circ 2\theta$ mit 0.02° Schrittweite und 1 s bzw. 20 s Messzeit pro Schritt.

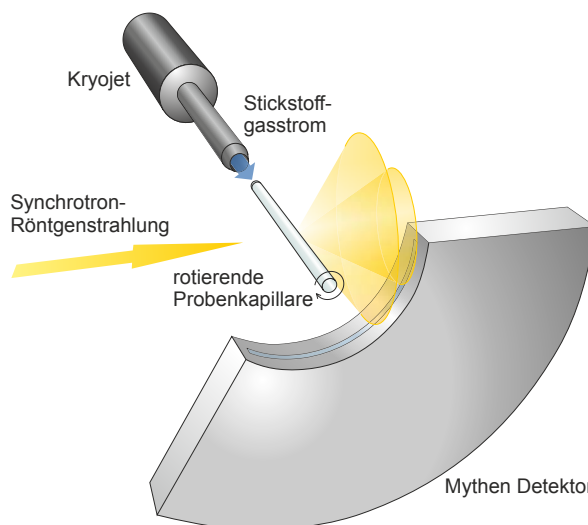


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung des Aufbaus an der „MS-Powder“ Experimentierstation (X04SA) der SLS für Tieftemperatur-Röntgendiffraktometrie in Kapillaranordnung.

Tieftemperatur-Röntgendiffraktometrie. Röntgendiffraktometrie bei tiefen Temperaturen an Quinaldin erfolgte im Labor und an zwei Synchrotron-Experimentierstationen. Nach Kühlung der Probe auf 120 K (Labor) bzw. 160 K (Synchrotron) wurde die Temperatur schrittweise um jeweils 5 K bis auf Raumtemperatur angehoben. Die Zeitintervalle der isothermen Phasen wurden jeweils an die benötigte Messzeit angepasst. Die auftretenden Phasenumwandlungen wurden isotherm, zeitaufgelöst *in situ* charakterisiert.

Die Labor-Messungen erfolgten mit einem Diffraktometer FR590 (Enraf-Nonius, Delft, Niederlande) ausgestattet mit einem gebogenen ortsempfindlichen Detektor Inel CPS120 (Inel Inc, Stratham, NH, USA, Winkelauflösung 0.069°) und einer Temperaturkammer (MRI) unter Verwendung von Cu-K $_{\alpha 1}$ -Strahlung ($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$). Die Diffraktogramme wurden von $1\text{--}117^\circ 2\theta$ simultan mit einer Auflösung von $0.069^\circ 2\theta$ (bei FWHM) mit je 20 min Akkumulationszeit aufgezeichnet. Je 100 mL Quinaldin wurden bei Raumtemperatur in das Probenschiffchen der Temperaturkammer eingebracht und die geschlossene Temperaturkammer zur thermischen Isolation unter Vakuum gesetzt (10^{-6} mbar). Diffraktogramme der reinen kristallinen Phasen wurden mit je 15 Stunden Akkumulationszeit aufgezeichnet. Vorher erfolgte eine Temperaturabsenkung auf 203 K, um weitere Phasenumwandlungen der jeweiligen Phase zu verhindern.

An der „MS-Powder“ Experimentierstation (X04SA) [200] der SLS (Swiss Light Source) des Paul-Scherrer-Instituts (Villigen, Schweiz) wurden die Messungen in Kapillargeometrie durchgeführt (s. Abbildung 3.2). Bei einer Energie von 12 keV und einem Ringstrom von 400 mA beträgt der Photonenfluss $>10^{13} \text{ Photonen s}^{-1}$. Der Spaltfokus

3 Material und Methoden

betrug $4\text{ mm} \times 0.75\text{ mm}$ (Breite \times Höhe). Die Restdivergenz liegt bei 1.35 mrad . Ein Si(111)-Doppelkristallmonochromator stellte die Wellenlänge auf 1.00 \AA ein. Zur Kühlung der Probe wurde ein Stickstoff-Kryojet Cryojet HT (Oxford Instruments plc, Abingdon, Oxfordshire, Vereinigtes Königreich) verwendet, der die rotierende Probenkapillare ($0.5\text{ mm } \varnothing$) entlang ihrer Achse vollständig mit dem gekühlten Stickstoffgasstrom umhüllte (s. Abbildung 3.2). Ein gebogener ortsempfindlicher Mythen II Mikrostreifendetektor (Paul-Scherrer-Institut, Villigen, Schweiz) detektierte die gebeugte Röntgenstrahlung im Bereich von $1\text{--}120^\circ 2\theta$ simultan mit 10 s Akkumulationszeit für ein hochqualitatives Röntgendiffraktogramm.

An der spanischen CRG Experimentierstation „SpLine“ (BM25A) [201] der ESRF (European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, Frankreich) wurden die Messungen in Kapillargeometrie durchgeführt (s. Abbildung 3.3). Der Photonenfluss betrug $10^9\text{--}10^{10}\text{ Photonen s}^{-1}$ bei einer Energie von 10 keV und einem Ringstrom von 200 mA . Der Spaltfokus betrug $5\text{ mm} \times 1.2\text{ mm}$ (Breite \times Höhe). Ein Si(111)-Doppelkristallmonochromator stellte die Wellenlänge auf 1.237 \AA ein. Ein Teil der rotierenden Probenkapillare ($0.5\text{ mm } \varnothing$) wurde von der Seite senkrecht zur Kapillarachse mit einem Stickstoff-Kryojet Cryostream700 (Oxford Cryosystems Ltd, Long Hanborough, Oxford, Vereinigtes Königreich) temperiert (s. Abbildung 3.3). Ein Germanium-Punkt-detektor zeichnete die gebeugte Röntgenstrahlung von $7\text{--}10^\circ 2\theta$ mit 0.033° Schrittweite bzw. von $8.2\text{--}10.2^\circ 2\theta$ mit 0.02° Schrittweite und jeweils 0.5 s pro Schritt auf. Die Messung der kristallinen Phase für hochqualitative Diffraktogramme erfolgte bei 203 K im Bereich $5\text{--}63^\circ 2\theta$ mit 0.01° Schrittweite und einer Messzeit von 5 s pro Schritt.

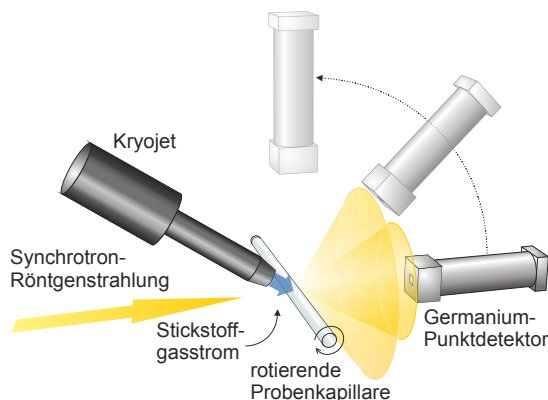


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung des Aufbaus an der Experimentierstation „SpLine“ (BM25A) der ESRF für Tieftemperatur-Röntgendiffraktometrie in Kapillaranordnung.

Weitwinkelröntgenstreuung

Bei Weitwinkelröntgenstreuung (engl. *wide angle X-ray scattering*, WAXS) wird eine feststehende, punktförmige, parallele Strahlquelle eingesetzt. Das Beugungsmuster der Probe wird hinter dieser mit einem zweidimensionalen Flächendetektor aufgezeichnet, dessen Detektionsebene senkrecht zur Richtung des einfallenden Röntgenstrahls angeordnet ist. Der Flächendetektor erfasst die gebeugte Röntgenstrahlung simultan in einem größeren θ -Bereich wie auch in verschiedene Raumrichtungen, so dass er sehr schnelle Messungen erlaubt. Die Beugungskegel werden auf dem Flächendetektor als Intensitätsringe, den Debye-Scherrer-Ringen, registriert.

Bei einer polykristallinen Probe mit völlig regelloser Kristallitorientierung führt die Überlagerung der Beugungsreflexe aller Kristallite zu scharfen, vollständig geschlossenen

Beugungsringen. Liegen in der Probe nur wenige Kristalle vor, wie es bei sehr kleinen Probenmengen oder beim Einsetzen der Kristallisation der Fall sein kann, zeigt das 2D-Beugungsbild ein unregelmäßiges Muster aus punktförmigen Reflexen auf andeutungsweise erkennbaren Ringen. Texturierte Proben, bei denen eine Vorzugsorientierung der Kristallite vorliegt, weisen sichelförmig ausgebildete Beugungsringe auf. Amorphe Streubeiträge von Lösungen oder festen amorphen Phasen liefern sehr breite Ringe.

Aus den zweidimensionalen Beugungsbildern des Flächendetektors lassen sich über radiale Integration der gemessenen Intensitäten eindimensionale Röntgendiffraktogramme mit der Intensität als Funktion des Beugungsvektors q gewinnen. Diese können dann mit der Wellenlänge λ über die Beziehung (3.2) in typische Röntgendiffraktogramme mit der Signalintensität als Funktion des Beugungswinkels 2θ konvertiert werden.

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin \theta \quad (3.2)$$

Beim WAXS-Aufbau können verschiedene Probengeometrien realisiert werden, solange die Schichtdicke der Probe dünn genug ist, um eine ausreichende Transmission der gebeugten Röntgenstrahlung zu gewährleisten. Feste Proben können zum Beispiel als Dünnschnitte oder auf einem röntgenamorphen Probenträger wie z.B. Glasobjektträgern vermessen werden. Durchflussmesszellen eignen sich für die Untersuchung von flüssigen Proben.

Ein Ultraschall-Levitator als Probenhalter, in dem feste und flüssige Proben in einem stehenden Ultraschallfeld levitiert werden können, ermöglicht eine völlig kontaktlose Probenumgebung mit direktem Zugang zur Probe (s. Abbildung 3.4). Ein Ultraschall-Levitator besteht aus einem piezoelektrischen Schallgeber, einer Sonotrode, die eine Ultraschallwelle emittiert, und einem gegenüberliegenden, konkaven Reflektor, von dem die Ultraschallwelle zurückgeworfen wird. Beträgt der Abstand zwischen Sonotrode und Reflektor ein ganzzahliges Vielfaches der halben Wellenlänge der Schallwelle, bildet sich eine stabile stehende Welle aus. In ihre Knotenpunkte können kleine, feste oder flüssige Proben mit Volumina von 5 nL bis 5 μ L eingebracht

und dort levitiert werden. Durch einen ausreichenden axialen Schalldruck, der der Gravitationskraft entgegenwirkt, und radiale Bernoulli-Kräfte wird die Probe im Knotenpunkt stabil in Position mit Verschiebungen unter 20 μ m gehalten [162]. Da die schwebende Probe keinen Kontakt zu festen Oberflächen, wie z.B. Behälterwänden, hat, kann sie nicht durch diese beeinflusst werden und es tritt keine Adsorption der Probe an diesen Fremdkörpern auf. Die Prozesse in der Probe laufen daher hauptsächlich homogen ab. Beiträge von Behälterwänden und Streuung an diesen werden in den analytischen Messungen vollständig vermieden. Eine wandfreie Klimakammer, realisiert durch einen säulenförmigen Gasstrom um Reflektor, Probe und Sonotrode, ermöglicht die Kontrolle von Atmosphärenzusammensetzung, Temperatur und Luftfeuchtigkeit in der Umgebung

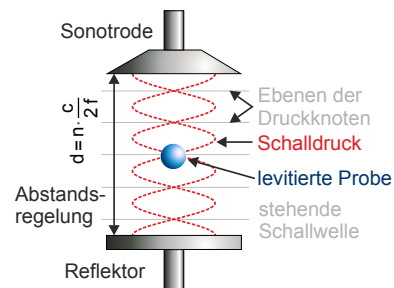


Abbildung 3.4: Schematische Darstellung eines akustischen Levitators.

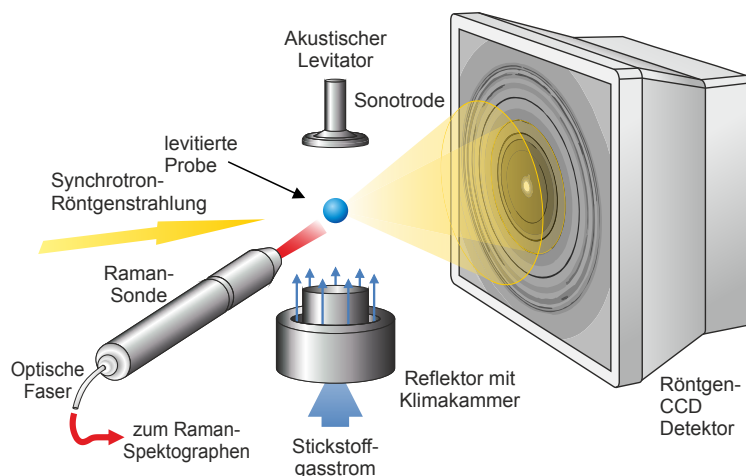


Abbildung 3.5: Schematische Darstellung des Aufbaus an der μ Spot-Experimentierstation von BESSY II für WAXS-Messungen mit simultaner Raman-Spektroskopie unter Verwendung eines akustischen Levitators als Probenhalter.

des Tropfens (vgl. Abbildung 3.5) [175]. Die Probe ist von allen Seiten zugänglich, so dass Kombinationen mit ergänzenden Methoden wie zum Beispiel Raman-Spektroskopie, welche im folgenden Kapitel ab Seite 44 vorgestellt wird, möglich sind. Kristallisationsprozesse können sowohl aus der Lösung wie auch aus der festen Phase beobachtet werden. Abbildung 3.5 zeigt schematisch einen Aufbau für WAXS-Messungen am Synchrotron in Kombination mit Raman-Messungen am levitierten Tropfen.

Bei Kristallisationen aus Wasser als Lösungsmittel kann eine Volumenbestimmung des sphärischen Tropfens mit Hilfe eines telezentrischen Infrarot-Blitzlichts und auf der gegenüberliegenden Seite des Tropfens angeordneter CCD-Kamera mit Mikroskopobjektiv erfolgen (vgl. Abbildung 3.6). Durch die starke Absorption von Wasser im Infrarotbereich entsteht auf der Kamera ein Schattenbild des Tropfens. Dessen Rotationssymmetrie um die Levitationsachse erlaubt eine Berechnung des Tropfenvolumens aus der Querschnittsfläche, d.h. aus der Fläche des Schattenbilds des Tropfens [163]. Da der Tropfen ellipsoide Form annimmt, kann nach erfolgter Kalibration mit der Breite a und der Höhe b des Schattens mit der Formel zur Volumenberechnung eines Rotationsellipsoids $V = \frac{4}{3}\pi a^2 b$ das Tropfenvolumen berechnet werden.

Die *In-situ*-Charakterisierung der Kristallisationsprozesse von Nifedipin, Felodipin, L-Glutaminsäure und ROY mit WAXS erfolgten an der μ Spot-Experimentierstation des Elektronenspeicherringes BESSY II (HZB, Helmholtz-Zentrum Berlin) [202]. Die Strahlfokussierung und das Blendensystem ermöglichten einen Strahldurchmesser von $100\text{ }\mu\text{m}$ bei einer Restdivergenz von $<1\text{ mrad}$. Der Photonenfluss betrug $2 \times 10^9\text{ s}^{-1}$ bei einem Ringstrom von 100 mA . Ein Si(111)-Monochromator stellte die Wellenlänge auf $1.00\text{ }\text{\AA}$ ein. Die gebeugten Intensitäten wurden mit einem 2D-Detektor MarMosaic 225 mit 3072×3072 Pixeln (Mar, Evanston, USA) im Multiread-Modus aufgezeichnet. Die zweidimensionalen Beugungsbilder wurden mit der Software Fit2D [203] radial integriert und in Diffraktogramme mit der Beugungsintensität als Funktion des Streuvektors q konvertiert. Diese wurden dann mit Hilfe von Gleichung (3.2) in Röntgendiffraktogramme mit der Intensität als Funktion des Beugungswinkels 2θ bezogen auf eine definierte Wellenlänge umgerechnet.

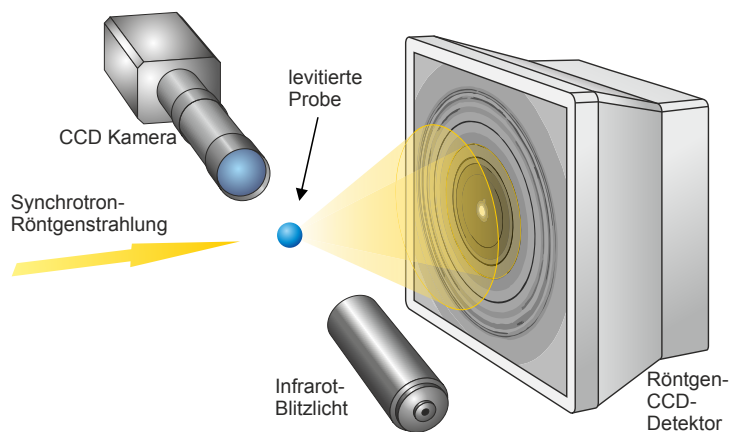


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung des Aufbaus an der μ Spot-Experimentierstation von BESSY II für WAXS-Messungen mit simultaner Volumenbestimmung an schwebenden Proben im Ultraschall-Levitator.

Die Kristallisationsprozesse unter Levitationsbedingungen im schwebenden Tropfen wurden in einem speziell angefertigten Ultraschall-Levitator, ausgestattet mit einer wandfreien Klimakammer und Klimakontrollsystem [175], untersucht. Der Schallgeber des Levitators emittierte die Ultraschallwelle mit einer Frequenz von 58 kHz und einem Schalldruck von 160 dB. Als Gasatmosphäre der wandfreien Klimakammer wurde Stickstoffgas (AIR LIQUIDE Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland) mit einem Druck von 0.5 bar für die Experimente bei Raumtemperatur bzw. bis zu 1 bar bei Heizexperimenten eingesetzt. Der Gasstrom wird über eine zylindrische Mischkammer unterhalb des Reflektors an einer Heizspirale vorbei vertikal am Reflektorsockel emporgeleitet und tritt über einen ringförmigen Austrittsspalt um den Reflektor herum aus [175]. Die Kontrolle von Temperatur und relativer Luftfeuchtigkeit (%RH) erfolgte mit einem Evaluationskit EK-H5 ausgestattet mit einem Luftfeuchte- und Temperatursensor SHT21 (Sensirion, Staefa, Schweiz). Die relative Luftfeuchtigkeit an der Tropfenposition im Ultraschall-Levitator wurde über den Stickstoffgasstrom variiert, indem ein trockener und ein feuchter Stickstoffgasstrom in variablen Verhältnis zusammengeführt wurden. Die Kristallisationsexperimente von Nifedipin aus der Lösung erfolgten bei 20 %RH und 60 %RH und einer Temperatur von 21 °C. Die Kristallisationsexperimente von L-Glutaminsäure und ROY wurden bei 17.5 %RH und 22.5 °C durchgeführt. Die Temperatursteuerung erfolgte mit einem Eurotherm PID-Regler (Invensys Systems GmbH, Neuss, Deutschland) unter Verwendung eines Mantelthermoelements Typ K NiCr/Ni (JUMO GmbH & Co. KG, Fulda, Deutschland), welches im Stickstoffhüllstrom positioniert wurde.

In einem typischen Experiment wurden je 5 μ L der entsprechenden Lösung mit einer Eppendorf-Pipette (Eppendorf AG, Eppendorf, Deutschland) bei Raumtemperatur in der mittleren Knotenpunkt der stehenden Ultraschallwelle des Levitators überführt. Die im folgenden auftretenden Prozesse wie Verdunstung des Lösungsmittels, Phasenübergänge und Kristallisation der Probensubstanz konnten *in situ* mittels WAXS, Raman-spektroskopie und IR-Blitzlichtvolumenbestimmung verfolgt werden. Die 2D-Röntgenbeugungsbilder wurden kontinuierlich mit einer Akkumulationszeit von 10 s oder 30 s aufgezeichnet.

Bei Kristallisationen aus wässriger Lösung wurden mit einem telezentrischen Infrarot-

3 Material und Methoden

Blitzlicht (TZB51, Vision & Control GmbH, Suhl, Deutschland) und auf der gegenüberliegenden Seite des Tropfens angeordneter CCD-Kamera (PICTOR VC 2068/E; Fiber Vision GmbH, Würselen, Deutschland) mit Mikroskopobjektiv jede Minute Bilder des Tropfens aufgenommen. Das Blitzlicht emittiert Blitzlichtimpulse von $80\text{ }\mu\text{s}$ bei einer Wellenlänge von 880 nm . Die Kalibration zur Volumenberechnung erfolgte mit einer standardisierten Kunststoffkugel ($2\text{ mm } \varnothing$).

Mit der Software ImageJ (National Institutes of Health, Vereinigte Staaten von Amerika) wurde die Schattenfläche des Tropfens in den Bildern ausgemessen.

Die Kristallisationen aus der Lösung im Batch wurde in einem speziell angefertigten Batch-Kristallisator durchgeführt, der mit einer Durchflussmesszelle verbunden war (s. Abbildung 3.7). Eine Durchfluspumpe förderte im kontinuierlichen Kreislauf Lösung aus dem Vorratsgefäß aus Glas durch ein Schlauchsystem zu einer Durchflussmesszelle aus Glas und von dort wieder zurück ins Vorratsgefäß. Ein Wasserkreislauf (Kälte-Umwälzthermostat F25-EH, Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach, Deutschland) zirkulierte im jeweils äußeren Gefäßteil von doppelwandiger Messzelle und Vorratsgefäß und hielt die Probenlösung bei konstanter Temperatur. Die *In-situ*-Messzelle wies im Zentrum eine Einstülpung mit einem Kapton-Fenster auf. Zwischen den für Röntgenstrahlung durchlässigen, parallelen Kapton-Folien von je $25\text{ }\mu\text{m}$ Wandstärke befand sich eine 3 mm dicke Schicht der stetig strömenden Lösung. Mit WAXS wurden über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden Diffraktogramme der Lösung aufgezeichnet und auftretende Kristallisationsprozesse zeitaufgelöst beobachtet. Die Daten wurden kontinuierlich mit jeweils 300 s bzw. 600 s Akkumulationszeit aufgezeichnet.

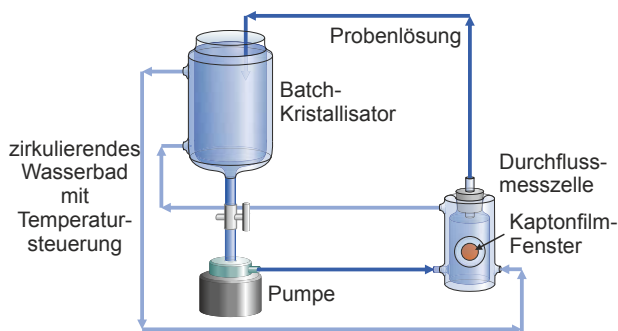


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung des Batch-Kristallisators gekoppelt an eine Durchflussmesszelle für WAXS-Messungen.

3.2.2 Schwingungsspektroskopie

Raman-Spektroskopie

Ein Phänomen, das bei der Wechselwirkung von Photonen mit der Energie $E = h\nu_0$ mit Atomen bzw. Molekülen beobachtet werden kann, ist die Streuung von Photonen. Diese kann elastisch erfolgen, d.h. das gestreute Photon hat die gleiche Energie wie das eingestrahlte Photon (Rayleigh-Streuung). Raman-Streuung liegt vor, wenn die Streuung inelastisch erfolgt. Das Molekül geht durch Wechselwirkung mit dem eingestrahlichten Photon in einen virtuellen Zustand über, der zwischen dem höchsten angeregten Schwingungszustand des elektronischen Grundzustands und dem ersten angeregten elektronischen Zustand liegt. Anschließend kehrt das Molekül wieder in den Grundzustand oder aber in einen angeregten Schwingungszustand zurück. Befindet sich das Molekül nach

dem Stoß in einem angeregten Zustand, hat also Energie aufgenommen, liegt Stokes-Raman-Streuung vor. Es kann aber auch der Übergang von bereits angeregten Schwingungszuständen mit anschließender Rückkehr in den Grundzustand erfolgen, d.h. die Energie des Moleküls ist niedriger als vorher. In dem Fall handelt sich um Anti-Stokes-Raman-Streuung. Bei den virtuellen Zuständen handelt es sich nicht um tatsächlich existierende Energieniveaus, sie haben keine Lebensdauer. Das Primärphoton wird nicht absorbiert sondern gestreut, es tritt keine messbare Zeitverzögerung auf. Die Prozesse bei Rayleigh- und Raman-Streuung sind in Abbildung 3.8 schematisch dargestellt.

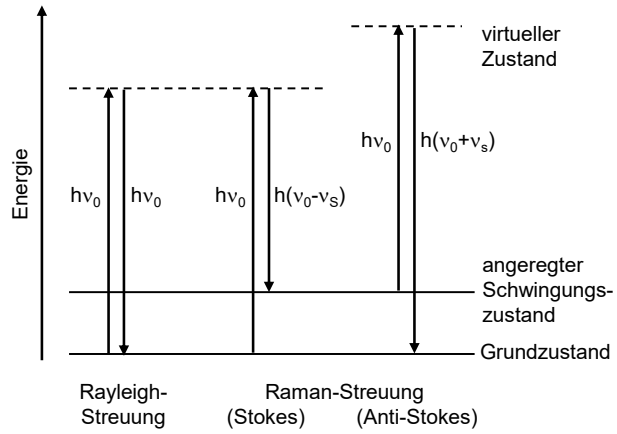


Abbildung 3.8: Schematische Darstellung der Energiezustände und Vorgänge bei Rayleigh-Streuung und Raman-Streuung.

Die Differenzen zwischen den Energien eingestrahelter Photonen und gestreuter Photonen sind charakteristisch für den Übergang zwischen Schwingungsniveaus des Moleküls und können Bindungen bzw. Molekülgruppen zugeordnet werden. Die Raman-Spektroskopie liefert ein Schwingungsspektrum und somit Informationen über die chemische Zusammensetzung einer Probe. Eine Schwingung ist dann Raman-aktiv, wenn sich im Verlaufe der angeregten Schwingung die Polarisierbarkeit α der Bindung in Abhängigkeit von der Entfernung r der beiden Atomkerne ändert, d.h. $\partial\alpha/\partial r > 0$. Das elektrische Feld der Anregungsstrahlung wechselwirkt mit der Elektronendichte um die Bindungen im Molekül und induziert ein Dipolmoment $\mu_{ind} = \alpha E(t)$, mit der Polarisierbarkeit der Bindung als Proportionalitätskonstante. Das induzierte Dipolmoment μ_{ind} lässt sich über folgende Gleichung beschreiben:

$$\begin{aligned} \mu_{ind} = & \alpha_0 E_0 \cos 2\pi\nu_0 t \\ & + \frac{E_0}{2} r_{max} \left(\frac{\partial\alpha}{\partial r} \right) \cos[2\pi(\nu_0 - \nu_s)t] \\ & + \frac{E_0}{2} r_{max} \left(\frac{\partial\alpha}{\partial r} \right) \cos[2\pi(\nu_0 + \nu_s)t] \end{aligned} \quad (3.3)$$

Dabei ist E_0 die Amplitude und ν_0 die Frequenz der Anregungswelle, α_0 die Polarisierbarkeit mit dem Kernabstand im Gleichgewicht, r_{max} der maximale Kernabstand und ν_s die Frequenz der Bindungsschwingung. Ändert sich das Dipolmoment nicht, ist die Schwingung nicht Raman-aktiv und es tritt nur Rayleigh-Streuung auf, der erste Term von Gleichung 3.3. Für das Auftreten des Raman-Effekts wird eine Änderung der Polarisierbarkeit während der Schwingungsbewegung benötigt. Dabei wird die Anregungsfrequenz durch die interne Schwingungsfrequenz der jeweiligen Bindung moduliert, was durch den zweiten und dritten Term wiedergegeben wird.

Der Raman-Effekt ist ein relativ ineffizienter Prozess, da sich nur ein Ramanphoton für 10^6 – 10^7 eingestrahelte Primärphotonen ergibt. Aus diesem Grund wird eine sehr intensive

3 Material und Methoden

Anregungsstrahlung benötigt, wie sie von Lasern zur Verfügung gestellt wird. Diese gewährleisten ebenso die benötigte Monochromatizität der Strahlung. Die Intensität I des gestreuten Raman-Strahlung ist stark von der Wellenlänge λ der Anregungsstrahlung abhängig, wobei $I \propto \lambda^{-4}$ gilt. Kurzwellige Strahlung wird also stärker Raman-gestreut. Die optimale Wellenlänge hängt auch von der zu untersuchenden Probe ab. Liegt die Anregungswellenlänge in oder sehr nahe bei einer Absorptionsbande der Probe, können andere deutlich intensivere Lumineszenzprozesse wie insbesondere Fluoreszenz in Konkurrenz zur Raman-Streuung auftreten und die Raman-Signale überlagern oder sogar völlig überdecken.

Die Intensität P_{RS} des Raman-gestreuten Lichtes einer Substanz ist des Weiteren abhängig vom Raman-Streuquerschnitt σ_{RS} , der Anzahl N zur Verfügung stehender Moleküle und der Anregungsintensität I_{exc} (siehe Gleichung 3.4).

$$P_{RS} \propto N \cdot \sigma_{RS} \cdot I_{exc} \quad (3.4)$$

Da die Besetzungszahl angeregter Zustände bei Normalbedingungen nach Boltzmann wesentlich kleiner ist als die des Grundzustandes, sind Anti-Stokes-Übergänge seltener und die Stokes-Linien damit intensiver als die Anti-Stokes-Linien. Für Messungen werden daher meist die Stokes-Linien verwendet.

Die Laserstrahlung wird über optische Spiegel oder auch optische Fasern geleitet und durch eine Optik auf die Probe fokussiert. Die Strahlung wird von der Probe in alle Raumrichtungen gestreut. Bei der Rückstreugeometrie dient die Fokussieroptik auch zu Sammlung der rückgestreuten Strahlung. Der große Anteil an intensiver Rayleigh-Streuung wird über Notch-Filter oder Kantenfilter herausgefiltert, das ramangestreuete Licht anschließend im Spektrographen durch ein Gitter spektral zerlegt und von einer CCD-Kamera erfasst. Die Signalintensität wird als Funktion der Raman-Verschiebung in Bezug zur Anregungswellenlänge in Wellenzahlen angegeben. Die genauen Bandenpositionen im Raman-Spektrum sind für jedes Molekül bzw. einzelne funktionelle Gruppen charakteristisch. Das Raman-Spektrum liefert indirekt auch Informationen über intermolekulare Wechselwirkungen, da sich durch diese die Umgebung einzelner Schwingungen und damit deren Bandenlage im Raman-Spektrum ändern kann.

Die Charakterisierung der Kristallisationsprozesse aus der Lösung mit Hilfe von Raman-Spektroskopie erfolgte mit dem mobilen Raman-Spektrometer RXN1 Analyzer (Kaiser Optical Systems Inc., Ecully, Frankreich), das über einen Glasfaserlichtleiter mit einem Messkopf (MR-Sonde) verbunden war. Das kontaktlose Objektiv der MR-Sonde, mit einem Arbeitsabstand von 1.5 cm (NCO-0.4-NIR Sondenkopf) und einer Laserspotgröße von 1 mm Ø, diente der Fokussierung des Laserstrahls auf die Probe und der Sammlung des von der Probe rückgestreuten Lichts. Zur Anregung der Ramanspektren wurde die NIR-Strahlung eines Diodenlasers (Aluminium:Galliumarsenid) bei 785 nm mit einer Laserleistung von 50 mW verwendet, was einer Bestrahlungsstärke von 6.4 W/cm² auf der Probe entspricht. Das Rayleigh-gestreute Laserlicht wurde mit einem holographischen Notch-Filter herausgefiltert (SuperNotch-Plus Filter). Der Raman-Spektrograph beinhaltete ein holographisches Transmissionsgitter (HoloPlex), das den Bereich 150–3425 cm⁻¹ abdeckte und eine spektrale Auflösung von 4 cm⁻¹ ermöglichte, sowie eine

peltiergeköhlte Multikanal-CCD-Kamera als Detektor (1024×256 Pixel). Die Aufzeichnung der *In-situ*-Spektren erfolgte mit einer Akkumulationszeit von typischerweise 5 s und 5 Akkumulationen, so dass sich eine Zeitauflösung von 30 s ergab. Für den Fall, dass eine höhere Zeitauflösung notwendig war, um die Phasenumwandlungen vollständig zu verfolgen, wurde eine Akkumulationszeit von 1 s und 8 Akkumulationen gewählt, was in einer Zeitauflösung von 15 s resultierte. Die *Ex-situ*-Spektren wurden zum Teil auch mit 10×10 s aufgezeichnet.

Die Charakterisierung der Kristallisationen auf Oberflächen erfolgte mit dem Raman-Spektrometer LabRamHR (Horiba-Jobin-Yvon, Bensheim, Deutschland), an das ein BW41 Mikroskop (Olympus, Hamburg, Deutschland) gekoppelt war, unter Verwendung der Computersoftware LabSpec 5.2 (Horiba-Jobin-Yvon, Bensheim, Deutschland). Als Strahlungsquelle standen ein Diodenlaser (Aluminium:Galliumarsenid, Toptica, Graefelfing, Deutschland) mit einer Wellenlänge von 785 nm mit 51 mW Leistung und ein Helium-Neon-Laser (Horiba Jobin Yvon, Bensheim, Deutschland) bei 633 nm mit einer Leistung von 9.1 mW zur Verfügung. Das Laserlicht, dessen Leistung durch verschiedene Neutralsdichtefilter abgeschwächt werden konnte, wurde über mehrere Spiegel in das Mikroskop und auf die Probe geleitet. Objektive mit verschiedenen Vergrößerungsfaktoren (10x, 50x, 100x) dienten zur Fokussierung des Laserlichts auf die Probe. Das von der Probe rückgestreute Licht wurde im Mikroskop gesammelt, durch einen Notchfilter geleitet, um die Strahlung der Rayleigh-Streuung herauszufiltern, und auf die Öffnung des Spektrographen fokussiert. Die spektrale Zerlegung des Streulichtes erfolgte mit einem Gitter mit 3001/mm. Die Spaltbreite betrug 100 μm , die Kollimatorlänge 800 mm. Als Detektor diente eine mit Flüssigstickstoff gekühlte CCD-Kamera mit 1024×256 Pixel. Die mittlere spektrale Auflösung betrug bei der Anregungswellenlänge 785 nm 1.7 cm^{-1} und bei 633 nm 2.6 cm^{-1} . Die tägliche Frequenzkalibrierung erfolgte anhand der Bande einer Siliciumprobe bei 520.7 cm^{-1} . Für die Messungen der festen Proben wurde üblicherweise das Objektiv mit 50x Vergrößerung und der Neutralsdichtefilter D1 verwendet. Integrationszeit und Akkumulationen wurden dem Signal der Probe angepasst, meist wurden die Raman-Spektren mit 5×5 s oder 10×5 s gemessen. Für eine höhere Zeitauflösung wurden bei den *In-situ*-Untersuchungen auch Messungen mit je 3×2 s durchgeführt.

Infrarot-Spektroskopie

In der Infrarot-Spektroskopie wird die Probe mit Strahlung im Wellenzahlbereich von 10 cm^{-1} bis $12\,800 \text{ cm}^{-1}$ bestrahlt und die Intensität der Strahlung nach Passieren der Probe gemessen. Eine Absorption von Strahlung im mittleren IR-Bereich von 200 cm^{-1} bis 4000 cm^{-1} erfolgt durch Anregung von Schwingungsniveaus eines Moleküls. Dabei sind jedoch nur Schwingungen IR-aktiv, in deren Verlauf das Dipolmoment μ des Moleküls eine Änderung erfährt. Damit Absorption auftritt, muss die Energie der eingehenden Strahlung $E = h\nu_0$ der Energiedifferenz zwischen zwei Schwingungsniveaus entsprechen, d.h. die Frequenz der elektromagnetischen Strahlung muss der Schwingungsfrequenz einer Molekülschwingung entsprechen. Diese ist charakteristisch für Schwingungen einzelner Molekülgruppen und Bindungen zwischen den Atomen des Moleküls.

Bei der Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (FTIR-Spektroskopie) handelt es

sich um ein Multiplex-Verfahren, bei dem der gesamte Wellenlängenbereich gleichzeitig beobachtet wird. Die Strahlung der IR-Quelle wird mit einem Michelson-Interferometer moduliert und dann durch einen Strahlteiler in zwei Strahlen aufgeteilt, die anschließend rekombiniert werden. Dabei wird die Weglänge des einen Strahles periodisch variiert, so dass bei Rekombination aufgrund der Phasenverschiebung Interferenz auftritt. Die Intensität der Strahlung oszilliert. Bei FTIR-Mikrospektroskopie wird die vom Interferometer kommende Strahlung über Fokussierspiegel in ein Mikroskop geleitet, wo sie mit einem Cassegrain-Objektiv auf die Probe fokussiert wird. Ein Kondensor sammelt die von der Probe kommende Strahlung, die dann über Spiegel zum Detektor geleitet wird. In einem Interferogramm wird die Strahlungsleistung als Funktion der zeitabhängigen Weglängendifferenz aufgetragen. Das modulierte auslenkungsabhängige Signal enthält sämtliche spektralen Informationen und kann nun mit Hilfe einer Fourier-Transformation in ein wellenzahlabhängiges Signal umgewandelt werden. Man erhält daraus ein übliches Extinktionsspektrum.

Die IR-Messungen an den Nifedipin-Hydrat-Kristallen wurden mit einer FTIR-Apparatur Equinox 55 mit einem stickstoffgekühlten MCT-Detektor, gekoppelt an ein Mikroskop Bruker IR Scope II im Transmissionsmodus durchgeführt. Das Mikroskop ist mit dem Probenraum von einem mit trockener Luft spülbaren Plexiglaskasten umschlossen. Vor Beginn der Messungen wurde der Probenraum um das Mikroskop nach jedem Öffnen des Kastens eine halbe Stunde mit trockenem Stickstoff gespült. Bei jeder Probe wurde von mehreren Kristalliten je ein Spektrum im Bereich von 900 cm^{-1} bis 4000 cm^{-1} mit einer Auflösung von 2 cm^{-1} mit einem Objektiv der Vergrößerung 15x und der Blende 1.5 gemessen. Es wurden 256 Interferogramme unter Verwendung der Blackman-Harris-Apodisationsfunktion und Zero Fill 2 zu einem Spektrum verrechnet. Als Leerkanal wurde jeweils das Spektrum des eingesetzten CaF_2 -Trägers (Korth Kristalle GmbH, Kiel, Deutschland) verwendet. Die Spektren wurden mit der Software OPUS aufgezeichnet und ausgewertet.

3.2.3 Dielektrische Spektroskopie

Die dielektrische Spektroskopie untersucht das Verhalten der Probe in Wechselwirkung mit einem äußeren elektromagnetischen Feld. Über die Messung der dynamischen Suszeptibilität erlaubt sie die Charakterisierung der molekularen Reorientierungsdynamiken der Dipole in dielektrisch aktiven Phasen wie Gläsern und unterkühlten Flüssigkeiten. Die Messzelle für dielektrische Untersuchungen stellt dabei einen Plattenkondensator dar, in den die Probe als Dielektrikum eingebracht wird. Beim Anlegen eines elektromagnetischen Feldes mit der elektrischen Feldstärke \vec{E} tritt eine Polarisierung \vec{P} des Dielektrikums auf. Die hervorgerufene dielektrische Verschiebung \vec{D} ist dabei für kleine elektrische Feldstärken definiert über:

$$\vec{D} = \epsilon_0 \vec{E} + \vec{P} \text{ mit } \vec{P} = \epsilon_0 \chi^* \vec{E}, \text{ d.h.} \quad (3.5)$$

$$\vec{D} = \epsilon_0 \epsilon^* \vec{E} \text{ mit } \epsilon^* = 1 + \chi^* \quad (3.6)$$

mit der dielektrischen Permittivität des Vakuums ε_0 ($8.854 \times 10^{-12} \text{ A s V}^{-1} \text{ m}^{-1}$) und der elektrischen Suszeptibilität χ^* des Materials und der komplexen dielektrische Funktion ε^* , die zeit- bzw. frequenzabhängig ist, wenn in der Probe zeitabhängige Prozesse ablaufen.

Durch das Anlegen eines Feldes werden zum einen Dipolmomente induziert, welche unter der Verschiebungspolarisation zusammengefasst werden. Dies ist z.B. die elektronische Polarisation durch Verschiebung von negativen Elektronen gegen die positiven Kerne auf einer Zeitskala von 10^{-12} s . Zum anderen richten sich in den Molekülen des Probenmaterials vorhandene permanente Dipole im äußeren angelegten Feld aus. Die Dipolmomente der Moleküle relaxieren von ihrer ursprünglichen Ausrichtung mit molekularen Fluktuationen in Richtung des neuen Gleichgewichtszustands entsprechend dem äußeren Feld, was als dielektrische Relaxation bezeichnet wird. Diese zeitabhängige Orientierungspolarisation läuft deutlich langsamer ab als die Verschiebungspolarisation.

Solche zeitabhängigen Relaxationsprozesse in der Probe führen zu einer Differenz in der Zeitabhängigkeit des äußeren elektrischen Feldes $E(t)$ und der resultierenden dielektrischen Verschiebung $D(t)$. Beim Anlegen eines periodischen elektrischen Feldes $E(t) = E_0 \exp(-i\omega t)$ mit der Kreisfrequenz $\omega = 2\pi\nu$, der Zeit t sowie der max. Amplitude des Feldes E_0 ($i = \sqrt{-1}$) ist die komplexe dielektrische Funktion wie folgt definiert:

$$\varepsilon^* = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) \quad (3.7)$$

$\varepsilon^*(\omega)$ ist ein Tensor, aber für isotrope Systeme wie die unterkühlte Flüssigkeit und das Glas einer Substanz wird $\varepsilon^*(\omega)$ als Skalar betrachtet. Der reelle Teil $\varepsilon'(\omega)$ ist proportional zur Energie, die reversibel im System gespeichert wird, während der imaginäre Teil $\varepsilon''(\omega)$ proportional ist zur Energie, die im Dielektrikum in Wärme umgewandelt wird. $\varepsilon''(\omega)$ wird daher auch als dielektrischer Verlust bezeichnet und liefert Informationen zu den Reorientierungseigenschaften der molekularen Dipole in der Probe.

Die komplexe dielektrische Funktion kann über die Kapazität $C^*(\omega, t)$ des Kondensators mit der Probe als Dielektrikum sowie der Kapazität C_0 des leeren Kondensators ermittelt werden.

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) = \frac{C^*(\omega)}{C_0} \quad (3.8)$$

Für frequenzabhängige Messungen wird eine Sinusspannung $U^*(\omega, t) = U_0 \exp(i\omega t)$ auf die Probe angewendet. Die phasen-sensitive Detektion des Stromes $I^*(\omega, t)$ erlaubt die Ermittlung der komplexen dielektrische Funktion über die Bestimmung der komplexen Impedanz $Z^*(\omega, t)$ mit $Z^*(\omega, t) = U^*(\omega, t) \cdot I^*(\omega, t)^{-1}$. Für einen Kondensator mit der Kapazität C gilt dabei $I = \dot{Q} = C\dot{U}$, so dass sich mit $I^*(\omega, t) = C^*(\omega, t) \cdot i\omega U^*(\omega, t)$ folgender Zusammenhang für die dielektrische Funktion ergibt.

$$\varepsilon^*(\omega) = \frac{I^*(\omega)}{i\omega U^*(\omega, t) \cdot C_0} = \frac{1}{i\omega Z^*(\omega) C_0} \quad (3.9)$$

Typische Spektren des dielektrischen Verlusts ε'' in Abhängigkeit von der Frequenz ν zeigen ein Hauptrelaxationssignal des α -Relaxationsprozesses mit einem exponentiellen

Beitrag auf der hochfrequenten Seite des Hauptrelaxationssignals, der Hochfrequenzflanke (Typ A Glasbildner) [133]. Auf der Hochfrequenzflanke kann noch ein weiteres schwächeres Signal eines sekundären β -Relaxationsprozesses auftreten (Typ B Glasbildner). Aus der Beschreibung der dielektrischen Spektren über phänomenologische Modelle, welche sowohl Haupt- als auch Sekundärrelaxation berücksichtigen, kann die Zeitkonstante τ der Strukturrelaxation als Funktion der Temperatur ermittelt werden.

Die Amplitude des Relaxationssignals ist proportional zur Dichte der rotationsbeweglichen Dipole. Eine kristalline Phase weist deutlich eingeschränkttere Rotationsfreiheitsgrade als die unterkühlte Flüssigkeit auf, so dass ihr dielektrisches Spektrum einen sehr schwachen dielektrischen Verlust zeigt. Eine Phasenumwandlung von der dielektrisch aktiven unterkühlten Flüssigkeit in eine dielektrisch inaktive kristalline Phase kann isotherm durch die zeitaufgelöste Beobachtung des dielektrischen Verlustspektrums verfolgt und die Phasenumwandlung mit ihrer Zeitkonstante τ_{tr} beschrieben werden.

Frequenzaufgelöste Messungen der dynamischen Suszeptibilität im Frequenzbereich von 10^{-2} – 10^6 Hz erfolgten mit einem Alpha-A Analysator mit Quatro-H Temperaturregler (NOVOCONTROL Technologies GmbH & Co. KG, Montabaur, Deutschland). Die Probenkammer besteht aus einem axialsymmetrischen Parallelplattenkondensator mit einer Elektrodenoberfläche von $A = 2.54 \times 10^{-4} \text{ m}^2$ und einem Elektrodenabstand von $d = 64 \mu\text{m}$ [204]. Für die leere Messzelle ergibt sich eine Kapazität von $C = 35 \text{ pF}$ mit $C = \epsilon_0 \epsilon_r \frac{A}{d}$ sowie ein Probenvolumen von $1.63 \times 10^{-8} \text{ m}^3$, so dass sich die Probenmasse mit etwa 15–20 mg abschätzen lässt. Als Kühlmittel wurde Flüssigstickstoff eingesetzt. Während der isothermen Frequenzscans wurde die Probentemperatur mit einer Genauigkeit von $\pm 0.2 \text{ K}$ konstant gehalten. Die Messungen erfolgten jeweils bei ausgewählten Temperaturen: für Nifedipin im Bereich von 225–324 K, Felodipin von 342–390 K und Quinaldin von 182–218 K.

3.2.4 Thermoanalyse

Thermoanalytische (TA) Verfahren untersuchen das Verhalten der Probe, wie z.B. ihrer physikalischen Eigenschaften oder chemischen Reaktionen in der Probe, in Abhängigkeit von der Temperatur bei Anwendung eines spezifischen Temperaturprogramms.

Bei der *Thermogravimetrie* (TG) wird die Masse der Probe kontinuierlich in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen, wobei üblicherweise eine definierte Heizrate angewendet wird. Ein Thermogramm zeigt den Masseverlust der Probe im Temperaturverlauf über die Zeit, unter Angabe der realen Masse oder in Masseprozent. Bei einer differentialthermogravimetrischen Messung (DTG) wird die Ableitung des Thermogramms wiedergegeben. Mit dieser Methode können Prozesse charakterisiert werden, die bei einer Temperaturänderung zu einer Massenänderung der Probe führen, z.B. Zersetzungsreaktionen oder Desorptionprozesse. Die Massenabnahme kann zur quantitativen Analyse der Probensubstanz herangezogen werden.

Die *Differentialthermoanalyse* (DTA) ermöglicht die Bestimmung des thermischen Verhaltens einer Probe in Abhängigkeit von der angelegten Temperatur. Dazu wird der Temperaturunterschied zwischen der Probe und einem Referenzmaterial bei Anwendung eines definierten Temperaturprogramms als Funktion der Temperatur aufgezeichnet. Im

Differentialthermogramm, auch $\Delta T/T$ -Kurve, wird die Temperaturdifferenz zwischen Referenz und Probe gegen die Probentemperatur aufgetragen. Mit der Differentialthermoanalyse können durch die Temperaturänderung hervorgerufene chemische wie auch physikalische Prozesse in der Probe registriert werden, die von einer Enthalpieänderung begleitet werden. Bei exothermen Prozessen wie z.B. Kristallisationsvorgängen führt die Wärmefreisetzung der Probe zu ihrer Temperaturerhöhung. Nimmt die Probe bei physikalischen Prozessen, wie dem Schmelzvorgang, Verdampfung, Desorptionsvorgängen oder auch chemischen Prozessen wie zum Beispiel Zersetzungsreaktionen, Wärme auf, handelt es sich um endotherme Prozesse. Es können Phasenübergänge wie auch exotherme oder endotherme Festphasenreaktionen untersucht werden. Auch der Glasübergang in einer Probe kann in der Differentialthermoanalyse registriert werden. Hierbei handelt es sich nicht um einen Übergang, der mit einer Enthalpieänderung verbunden ist, sondern die Wärmekapazität der Substanz erfährt eine Änderung, so dass eine Verschiebung der Basislinie auftritt.

Thermogravimetrie und Differentialthermoanalyse werden auch kombiniert angewendet. Zur Vermeidung von Oxidation wird häufig unter Inertgasatmosphäre wie Argon oder Stickstoff gearbeitet. Durch Kopplung mit einem Massenspektrometer (MS) können die bei Zersetzungsprozessen und Phasenübergängen in die Gasphase freigesetzten Stoffe analysiert werden und somit Rückschlüsse auf den Zersetzungsprozess bzw. die Substanz im Probentiegel erlauben. Das Spülgas fungiert dann auch als Transportgas zum Massenspektrometer.

Die *dynamische Differenzkalorimetrie* (engl. *differential scanning calorimetry*, DSC) erlaubt ebenfalls die Charakterisierung des thermischen Verhalten der Probe. Bei der DSC handelt es sich um eine kalorimetrische Methode. Sie misst die Unterschiede im Wärmestrom zur Probensubstanz und zur Referenzsubstanz als Funktion der Probentemperatur bei Anwendung eines definierten Temperaturprogramms. Auch hier werden chemische und physikalische Prozesse registriert, die mit einer Enthalpieänderung einhergehen. Neben Messungen mit einem dynamischen Temperaturprogramm können zur Beobachtung von isothermen Prozessen, z.B. Kristallisationsprozessen, auch Messungen bei konstanter Temperatur erfolgen.

Die Charakterisierung des Nifedipin-Hydrats mittels TA-MS-Messungen erfolgte mit einem Netzsch STA 409C Skimmer System (NETZSCH-Gerätebau GmbH, Selb, Deutschland) ausgestattet mit einem Quadrupol Massenspektrometer BALZERS QMG 421 (Balzers Instruments, Balzers, Liechtenstein). Die thermoanalytischen Kurven (TG, DTG, DTA) wurden zusammen mit den Ionenstromkurven (IC) im MID Modus (engl. *multiple ion detection*) aufgezeichnet. Etwa 10 mg der Kristalle wurden in einem Platintiegel mit synthetischer Luft als Trägergas mit einem Gasstrom von 70 mL/min bei einer konstanten Heizrate von 10 K/min untersucht.

Die Differentialthermoanalyse und -gravimetrie erfolgte mit der Thermowaage TAG 24 mit simultaner DTA (SETARAM Instrumentation, Caluire, Frankreich). Die Kopplung an ein Massenspektrometer Thermostar (Quadrupol Massenspektrometer, Balzers Instruments, Balzers, Liechtenstein) ermöglichte die simultane massenspektrometrische Analyse der freiwerdenden Gase im Nachweisbereich bis m/e 300. Die Messungen erfolg-

ten mit je ~18 mg Substanzmenge im offenen Korundtiegel unter Argon- oder Stickstoff-Strom als Schutzgasatmosphäre und Transportgas zum Massenspektrometer. Die Heizrate betrug 5 K/min. Die Thermoanalyse erfolgte im Temperaturbereich von 20–195 °C bei Nifedipin und von 20–180 °C bei Felodipin. Die Abkühlrate der Proben zwischen zwei Heizdurchläufen betrug –30 °C/min.

Für die dynamische Differenzkalorimetrie wurde ein DSC 200 (NETZSCH-Gerätebau GmbH, Selb, Deutschland) verwendet. Die DSC Messungen erfolgten mit konstanter Heiz- bzw. Kühlrate von 20 K/min. Bei den Messungen an Quinaldin wurde die Temperatur zunächst auf 120 K abgesenkt. Nach einer zehnminütigen isothermen Phase folgte dann ein Heizdurchgang bis auf Raumtemperatur. In mehreren Durchläufen wurden bei ausgewählten Temperaturen isotherme Phasen eingelegt, um die Phasenumwandlungen der Substanz zu induzieren, anschließend wieder abgekühlt und erneut geheizt.

3.2.5 Lichtmikroskopie

Für die mikroskopische Untersuchung der Kristallisationsprozesse und Charakterisierung der Kristalle kam ein Lichtmikroskop Leica MZ 12.5 (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) ausgestattet mit einer CMOS-Sensor-Kamera UK1175 (2048x1536 Pixel, EHD imaging GmbH, Damme, Deutschland) zum Einsatz. In den Heizexperimenten zur Untersuchung der temperaturabhängigen Entwicklung der Kristallisationsprozesse wurde eine speziell angefertigte Präzisions-Heizplatte mit PID-Temperaturregler und Pt100 Thermofühlern (G. MAIER Elektrotechnik GmbH, Reutlingen, Deutschland) eingesetzt. Die Bestimmung der Kristallisationsgeschwindigkeit im Bereich von 10–40 °C erfolgte unter Verwendung einer Probenkammer, die an einen Wasserkühlkreislauf angeschlossen war. Die Heizrate betrug 5 °C/min bzw. 2.5 °C/min, wobei keine kontinuierliche Heizrampe angelegt wurde, sondern eine stufenweise Erhöhung der Temperatur erfolgte, so dass sich isotherme Phasen im Heizverlauf ergaben. Bei Raumtemperatur erfolgte die Charakterisierung mit Durchlicht, bei den Heizexperimenten mit Auflicht.

Die Beobachtung der Kristallisationsprozesse auf Oberflächen erfolgte nach Einsetzen der Kristallisation bei Raumtemperatur anhand des Fortschritts einer Kristallisationsfront. Bei jeder Temperatur wurde mit der Software ImageCapture der Kamera ein Minimum von elf Bildern in definierten Zeitintervallen angepasst an die Kristallisationsgeschwindigkeit aufgezeichnet. Bei der Kristallisation von Nifedipin und Felodipin aus dem amorphen Präkursor aus Lösungsmittel betrug das Zeitintervall 1–10 s und 5–10 min bei der Kristallisation der reinen amorphen Felodipin-Phase. Die Bestimmung der mittleren Kristallisationsgeschwindigkeit einer Probe für jede Temperatur erfolgte aus dem Fortschritt der Kristallisationsfront innerhalb der definierten Zeitintervalle einer Bilderserie. Die fortschreitenden Kristallisationsfronten sind in den Bilder als scharf definierte Übergänge vom glasartigen amorphen Film zur strukturierten kristallinen Phase erkennbar. Für jede Bilderserie pro Probe und Temperatur wurde dabei der Fortschritt der Kristallisationsfront an drei Stellen in ihrer jeweiligen Kristallisationsrichtung von einem Bild zum nächsten in der Serie mit der Software ImageJ (National Institutes of Health, Vereinigte Staaten von Amerika) ausgemessen und anschließend der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet. Für jeden Dünnfilm (vgl. Tabelle 3.3 auf Seite 31)

wurden mindestens sieben Proben analog präpariert und ihr Kristallisationsprozess über den ausgewählten Temperaturbereich untersucht. Aus den Kristallwachstumsraten dieser Wiederholungsmessungen wurde dann die mittlere Kristallwachstumsrate mit ihrer Standardabweichung für die entsprechende Substanz in dem ausgezeichneten Lösungsmittel berechnet.

4 Ergebnisse und Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Kristallisation von polymorphen Molekülen aus verschiedenen Präkursoren anhand ausgewählter Modellverbindungen vorgestellt und diskutiert. Als Präkursoren werden dabei die feste amorphe Phase und die Lösung betrachtet.

4.1 Kristallisation aus der amorphen Phase

4.1.1 Kristallisationsprozess von Nifedipin

Obwohl das Nifedipin schon lange im Fokus von Untersuchungen steht, ist der Kristallisationsprozess bei Weitem nicht vollständig aufgeklärt. In der Literatur finden sich viele Hinweise auf verschiedene metastabile Polymorphe (vgl. Abschnitt 2.2.1, S. 16), die aber alle eine stark transiente Natur zu haben scheinen und deren Identifizierung sowie Charakterisierung daher eine Herausforderung darstellt.

Zunächst wird die Kristallisation von Nifedipin aus dem glasartigen amorphen Film vorgestellt. Im Anschluss werden die Kristallwachstumsraten aus dem amorphen Film beschrieben und diskutiert sowie die kristallisierenden Phasen identifiziert (ab S. 59). Die molekularen Dynamiken in der amorphen Phase werden ab Seite 70 charakterisiert. Die Diskussion des schnellen Kristallwachstums aus dem amorphen Film erfolgt ab Seite 74. Danach wird die beobachtete neue Phase des Nifedipins ab Seite 76 strukturell charakterisiert sowie ihre Langzeitstabilität und thermische Stabilität näher untersucht (ab S. 83). Der Abschnitt schließt mit einer Zusammenfassung über die Kristallisation von Nifedipin aus der amorphen Phase (S. 90).

Kristallisation aus dem glasartigen Film

Die Kristallisation der Substanz Nifedipin wurde aus der amorphen Phase als Präkursor untersucht. Hierzu erfolgte die Herstellung dünner Nifedipin-Filme auf einer Glasoberfläche durch Verdunstung eines Tropfens einer Nifedipin-Lösung (s. Abbildung 4.1, vgl.

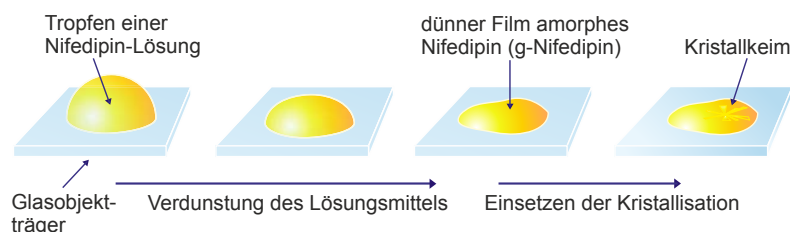


Abbildung 4.1: Schema der Herstellung der dünnen, amorphen Filme ausgehend von einer Lösung und ihrer Kristallisation auf Oberflächen.

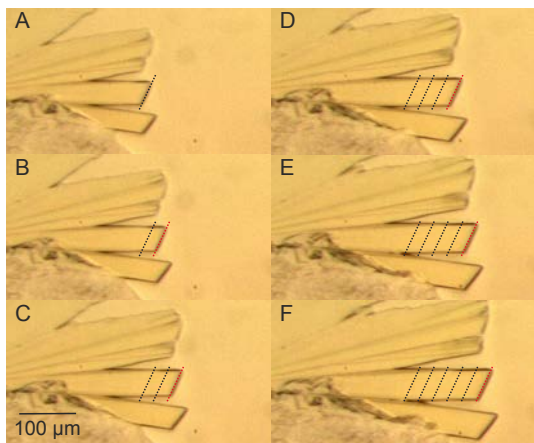


Abbildung 4.2: Lichtmikroskop-Bilder des Kristallwachstums von kristallinem Nifedipin in einem dünnen amorphen Nifedipin-Film bei Raumtemperatur (A-F, Breite und Höhe eines einzelnen Bildes: $466\text{ }\mu\text{m} \times 257\text{ }\mu\text{m}$). Der Film wurde durch Verdunstung einer Lösung in Aceton hergestellt. Die Bilder sind jeweils in einem Intervall von 2s aufgenommen. Die gestrichelten schwarzen Linien markieren die Position der Kristallisationsfront in den vorherigen Bildern, die gestrichelte rote Linie die Position im jeweiligen Bild selbst.

Abschnitt 3.1.3). Dabei wurden Lösungen in sechs verschiedenen organischen Lösungsmitteln verwendet: Aceton, Acetonitril, Chloroform, Dichlormethan, Ethylacetat und Tetrahydrofuran. Von der jeweiligen Lösung wurde ein Tropfen auf einen Glasobjektträger pipettiert. Nach der vollständigen Verdunstung des Lösungsmittels verblieb ein dünner glasartiger Film von Nifedipin auf der Oberfläche. Wenige Minuten nach der vollständigen Verdunstung des Lösungsmittels setzte die Kristallisation zufällig verteilt über die Oberfläche des amorphen Films ein. Ausgehend von den entstandenen Keimen schritt die Kristallisation schnell mit sphärolithischer Morphologie durch den Film voran, bis der gesamte Film kristallin war. Diese allgemeinen Beobachtungen sind unabhängig vom spezifischen Lösungsmittel, das für die Erzeugung der dünnen Filme verwendet wurde.

Der Kristallisationsprozess wurde anschließend unter dem Lichtmikroskop verfolgt. Abbildung 4.2 zeigt Mikroskopbilder, die sequentiell im Verlauf des Kristallisationsprozesses eines Nifedipinfilms aufgenommen wurden, der aus einer Lösung von Nifedipin in Aceton hergestellt wurde. Innerhalb dieses Zeitfensters zeigen die Bilder das Vorschreiten einer Kristallisationsfront im dünnen, amorphen Nifedipinfilm. Die mittlere Kristallwachstumsrate wurde aus dem Fortschritt der Kristallisationsfront in den Mikroskopbildern bestimmt. Diese fortschreitenden Grenzflächen/Fronten sind räumlich ausgedehnt, scharf definiert und in den Bildern leicht zu verfolgen. Aus diesem Grund konnten zuverlässige Messungen der Wachstumsrate durchgeführt werden, in dem der Fortschritt der Front innerhalb einer Bilderserie ausgemessen wurde. Dazu wurde in einem ausgewählten Startbild eine Front willkürlich ausgewählt und als Startlinie verwendet (gestrichelte schwarze Linie in Bild A von Abbildung 4.2), anschließend wurde jeweils der Abstand der weiter fortschreitenden Kristallisationsfront zur Position im vorherigen Bild ausgemessen (gestrichelte rote Linie in Bild B von Abbildung 4.2). Die gezielt ausgewählte Kristallisationsfront in Abbildung 4.2 breitet sich mit einer Geschwindigkeit von $13.3(3)\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ aus. Bei gleichbleibender Temperatur erfolgt das Kristallwachstum mit konstanter Geschwindigkeit, die Rate ist also zeitunabhängig.

Eine eindeutige Identifizierung und die Verifizierung der Reinheit der auftretenden Phasen kann über Raman-Spektroskopie erfolgen, da sich die Spektren der verschiedenen Polymorphe von Nifedipin wie auch der amorphen Phase geringfügig unterscheiden

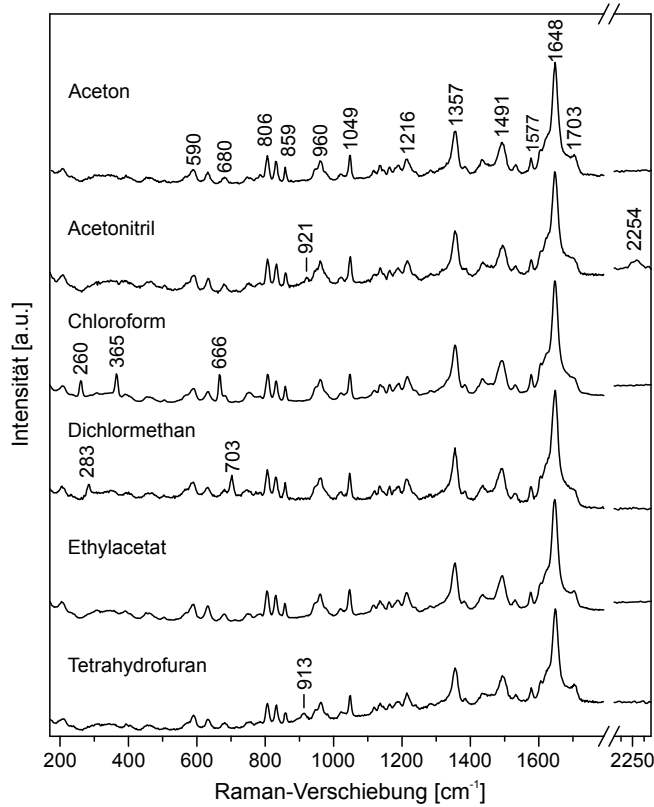


Abbildung 4.3: Raman-Spektren der dünnen amorphen Nifedipin-Filme, aus einer Lösung in verschiedenen Lösungsmitteln durch Verdunstung des Lösungsmittels hergestellt, wie über dem jeweiligen Spektrum angegeben. Charakteristische Raman-Signale von g-Nifedipin sind im Spektrum des Filmes aus Aceton wiedergegeben. In den Spektren des Films aus Aceton und Ethylacetat sind nur die Signale von g-Nifedipin detektierbar. Für die anderen Lösungsmittel weisen die Raman-Spektren des Filmes Beiträge des jeweiligen Lösungsmittels auf, deren Signalbeiträge in den Spektren ausgezeichnet sind (Raman-Spektren mit $\lambda = 633 \text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4 \text{ W/cm}^2$, $5 \times 5 \text{ s}$).

[103, 108]. Der Grund liegt in leichten Unterschieden in der Konformation der Moleküle und abweichenden intermolekularen Wechselwirkungen in der festen Phase. Raman-Spektroskopie an den dünnen glasartigen Nifedipin-Filmen ergab, dass der Film in allen Fällen aus der amorphen Form von Nifedipin bestand, auch als g-Nifedipin bezeichnet [103]. Abbildung 4.3 zeigt Raman-Spektren der aus unterschiedlichen Lösungsmitteln hergestellten amorphen Filme, deren Raman-Banden sehr gut mit den in [103] beschriebenen übereinstimmen.

Die Zuordnung der verschiedenen Modifikationen (s. Abbildungen 4.3 und 4.4 sowie Tabelle 4.2, S. 79) ist eindeutig anhand der charakteristischen C-C-O-Schwingung der Estergruppen bei 1215 cm^{-1} (g, β) und 1225 cm^{-1} (α), der symmetrischen Streckschwingung der NO_2 -Gruppe bei 1355 cm^{-1} (g) bzw. 1348 cm^{-1} (β , α) sowie der C=C-Streckschwingung bei 1652 cm^{-1} (β) bzw. 1648 cm^{-1} (g, α). Des Weiteren können die Streckmoden der Esterbindungen in der Wellenzahlregion zwischen 1660 und 1710 cm^{-1} zur Unterscheidung herangezogen werden [103]. Die C=O-Streckschwingung bei 1680 cm^{-1} mit einer hohen relativen Intensität ist charakteristisch für die α -Modifikation, wohingegen die Spektren der β -Form Signale bei 1663 cm^{-1} , 1675 cm^{-1} und 1701 cm^{-1} zeigen [103]. Verglichen mit den Spektren des kristallinen Materials zeichnet sich das Raman-Spektrum der amorphen Form g-Nifedipin durch breitere Signale aus.

Über die charakteristischen Bandenpositionen lassen sich die kristallisierenden Polymorphe identifizieren. Die Lichtmikroskop-Bilder in Abbildung 4.2 eines Films aus ei-

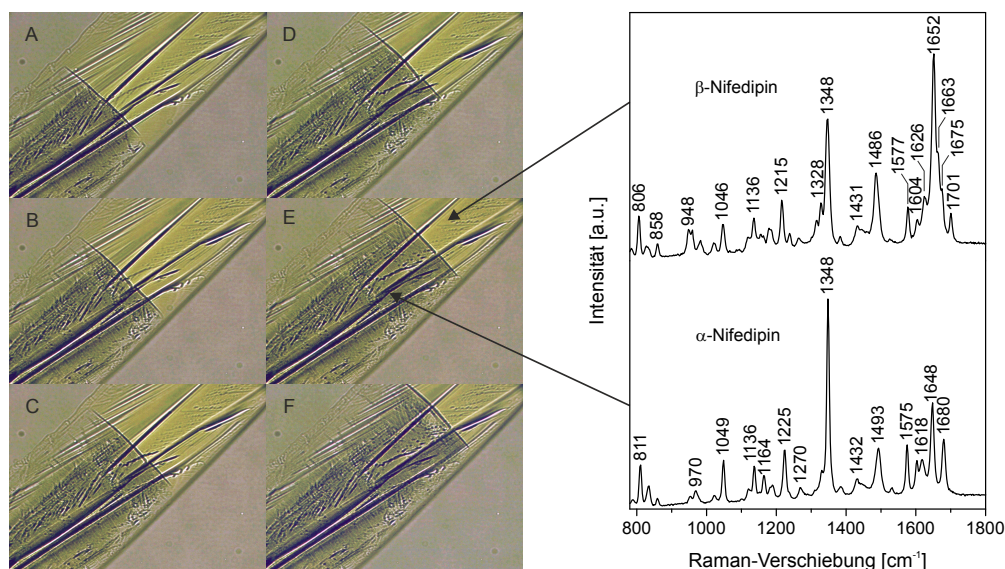


Abbildung 4.4: Lichtmikroskopbilder des Kristallwachstums in einem Nifedipinfilm (A–F, einzelnes Bild: Breite \times Höhe $770\text{ }\mu\text{m} \times 550\text{ }\mu\text{m}$, 5 s Intervall) sowie Raman-Spektren aufgezeichnet vor (oben) und hinter (unten) der Kristallisationsfront gekennzeichnet durch die Pfeile (Raman-Spektren mit $\lambda = 633\text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4\text{ W/cm}^2$, $5 \times 5\text{ s}$). Die Zuordnung der Kristallphasen und die entsprechenden Wellenzahlen sind über den Spektren angegeben.

ner Aceton-Lösung zeigen z.B. die Kristallisation der amorphen Form zur metastabilen β -Modifikation von Nifedipin. Diese zeichnet sich durch scharf ausgeprägte, strahlenartige Kristallisationsfronten aus (vgl. Abbildung 4.2) und weist im Durchlicht unter dem Mikroskop eine sattgelbe Farbe auf. Für einige der Kristallisationskeime konnte eine weitere Kristallisationsfront beobachtet werden, die sich durch das bereits kristallisierte Material bewegte. Abbildung 4.4 zeigt sequenziell aufgenommene Mikroskopbilder eines kristallisierten Films aus Aceton-Lösung im Intervall von 30 s. Innerhalb dieses Zeitrahmens zeigen sie die schnelle Verbreitung einer scharf ausgeprägten Kristallisationsfront über den bereits kristallisierten Teil. Anhand der Raman-Spektren im Verlauf dieser Transformation ließ sich hier die Phasenumwandlung der β -Modifikation (helle sattgelbe Kristalle) zur thermodynamisch stabilen α -Modifikation (dunkle Kristalle) nachweisen. Im Durchlicht sehen die Kristalle des α -Nifedipins fahlgelb aus, die dunkle Erscheinung in Abbildung 4.4 liegt an einer Farbverfälschung durch die CCD-Kamera. Die scharf definierte Kristallisationsfront bewegt sich mit $1.9(1)\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ durch den kristallinen Film.

Die mittlere Kristallwachstumsrate der jeweils zuerst kristallisierenden Phase wurde anhand von mindestens sieben Wiederholungsexperimenten in Abhängigkeit von der Temperatur für jedes der verschiedenen Lösungsmittel bestimmt. Hierzu wurde nach dem Einsetzen der Kristallisation der Fortschritt jeweils einer Kristallisationsfront über den Temperaturbereich verfolgt. In Abbildung 4.6 auf Seite 60 sind die mittleren Kristallwachstumsraten im Temperaturbereich von $30\text{ }^\circ\text{C}$ bis $60\text{ }^\circ\text{C}$ mit ihrer jeweiligen Standardabweichung für die Umwandlung des amorphen Materials zur anfänglich kristallisieren-

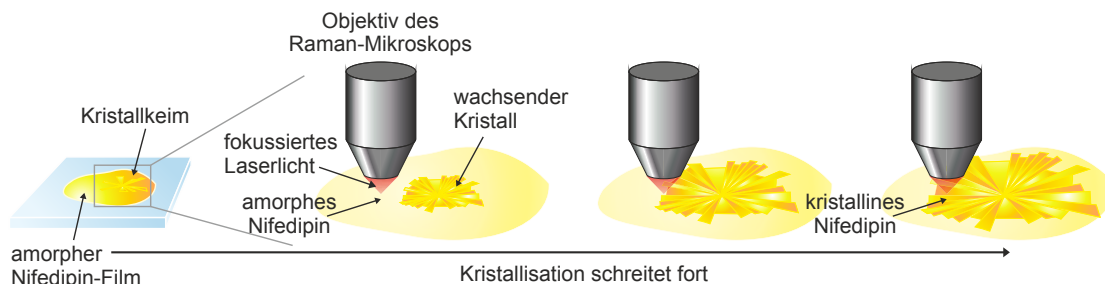


Abbildung 4.5: Schema des Versuchsaufbaus für die *in situ* mikrospektroskopischen Raman-Messungen während der Kristallisation der amorphen Filme.

den polymorphen Modifikation zusammengestellt. Für alle Lösungsmittel kristallisierte der entstandene amorphe Nifedipin-Film ungewöhnlich schnell. Die Kristallwachstumsraten liegen in der Größenordnung von $10 \mu\text{m s}^{-1}$. Mit Raman-Mikrospektroskopie wurde das Kristallwachstum aus den amorphen Filmen *in situ* verfolgt, um die kristallisierenden Formen von Nifedipin zu identifizieren. Dabei wurden die zeitaufgelösten Raman-Messungen nach Einsetzen der Kristallisation des Films auf zufällig ausgewählten Stellen des amorphen Teils des Films gestartet wie schematisch in Abbildung 4.5 dargestellt. Der Kristallisationsprozess wurde dann solange an der ausgewählten Stelle beobachtet, bis keine Änderungen mehr zu verzeichnen waren. Die Transformation der amorphen Phase über transiente Phasen zum kristallinen Endprodukt an dieser Position wurde *in situ* beobachtet.

Kristallwachstumsraten aus dem amorphen Film und Identifizierung der kristallisierenden Phasen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse für die Kristallisation der Filme aus den verschiedenen organischen Lösungsmitteln Aceton, Acetonitril, Ethylacetat, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Chloroform vorgestellt.

Aceton

Die Kristallwachstumsraten der Nifedipin-Filme, die aus einer Aceton-Lösung erhalten wurden, lagen im Bereich von $9 \mu\text{m s}^{-1}$ bis $13 \mu\text{m s}^{-1}$. Die Wachstumsrate steigt mit zunehmender Temperatur im Bereich von 30°C bis 45°C . Zwischen 50°C bis 60°C stagniert die Wachstumsrate und nimmt bei 60°C sogar merklich ab. Die Raman-Spektren des Dünnsfilms aus einer Aceton-Lösung wiesen nur die Signale des amorphen g-Nifedipins auf. Es konnten keine Signale des Lösungsmittels detektiert werden (s. Abbildung 4.3). Ein Raman-Spektrum des reinen Lösungsmittels findet sich zum Vergleich in Abbildung A1 im Anhang auf S. 183.

Die Raman-Spektren in Abbildung 4.7 zeigen den vollständigen Kristallisationsprozess an einer Position in einem amorphen Film zum thermodynamisch stabilen kristallinen Material. Die ersten beiden Spektren bis 60 s weisen die Raman-Signale der amorphen (glasartigen) Form auf, abgekürzt als g-Nifedipin [103]. Die zwischen 90 s und 720 s aufgezeichneten Spektren können der β -Modifikation zugeordnet werden. In diesem Zeitin-

4 Ergebnisse und Diskussion

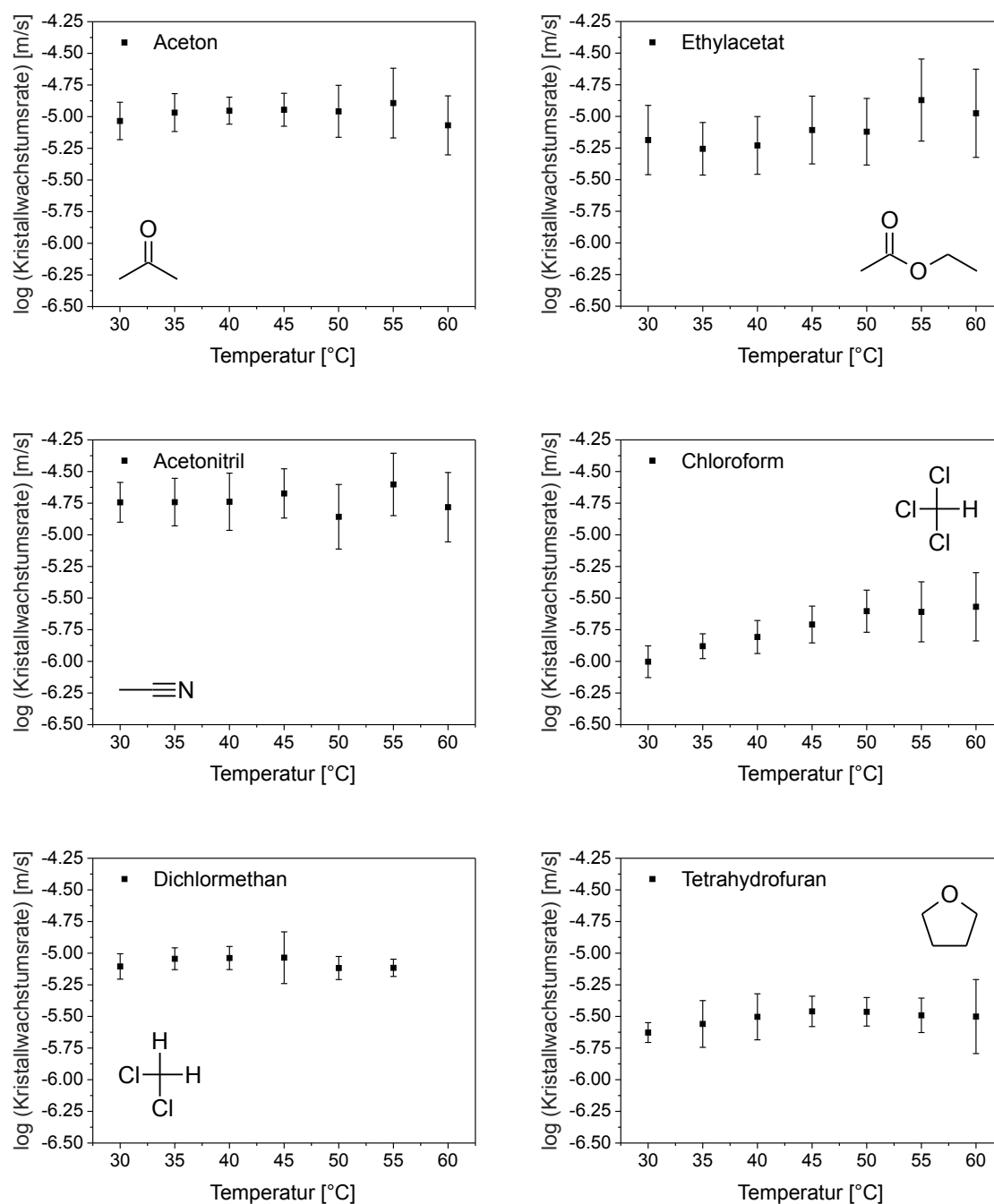


Abbildung 4.6: Mittlere Kristallwachstumsraten (Symbole) von Nifedipin-Kristallen aus amorphen Filmen, die aus Lösungen in verschiedenen Lösungsmittel hergestellt wurden. Der Fehlerbalken gibt die Ergebnisse mehrerer Wiederholungsexperimente wieder. Die Kristallwachstumsraten sind als Funktion der Temperatur mit Intervallen von jeweils 5 °C gezeigt.

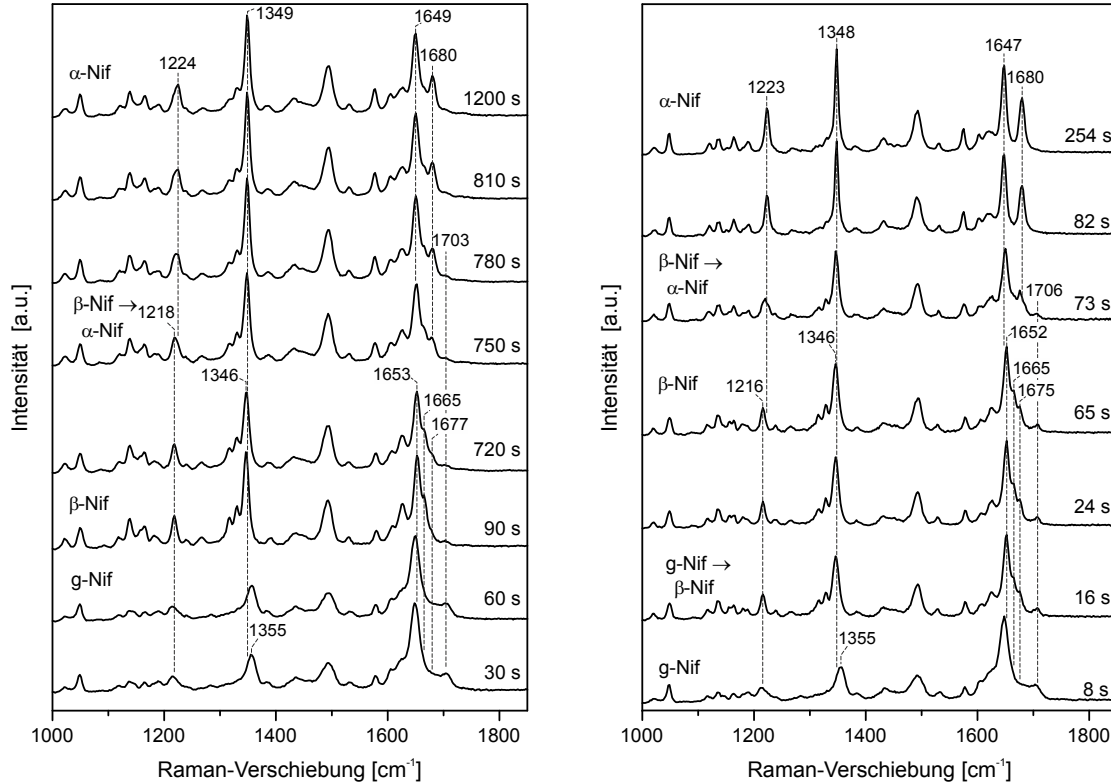


Abbildung 4.7: Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner amorpher Nifedipin-Filme, hergestellt aus einer Lösung in Aceton. Begonnen wurden die Messungen auf dem amorphen Film (unten) bis zum Endprodukt, dem thermodynamisch stabilen kristallinen Material (oben). Die Spektren zeigen die schnelle Bildung von β -Nifedipin als intermediäre Phase (links 90 s, rechts 24 s) und die nachfolgende Transformation zum α -Nifedipin (links 750 s, rechts 73 s) (Raman-Spektren mit $\lambda = 633 \text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4 \text{ W/cm}^2$, $3 \times 2 \text{ s}$).

tervall wurden keine Änderungen in den Spektren detektiert, weswegen diese Spektren in Abbildung 4.7 ausgelassen wurden. Das nach 750 s erfasste Spektrum weist spektrale Beiträge von zwei Polymorphen, β - und α -Nifedipin, auf. Nach 780 s werden die Spektren von den Signalen der reinen α -Modifikation dominiert. Es konnten keine weiteren Veränderungen detektiert werden. Die Kristallisation folgt der Ostwaldschen Stufenregel [45], da die amorphe Phase zunächst zum metastabilen β -Polymorph kristallisiert, welches im Anschluss zur stabilen α -Modifikation transformiert.

Die Transformation des metastabilen β -Polymorph erfolgt zum Teil auch deutlich schneller, wie die Raman-Spektren einer weiteren Kristallisation eines Dünnsfilms hergestellt aus einer Lösung in Aceton (Abbildung 4.7, rechts) zeigen. Das erste Spektrum nach 8 s weist die Signale des amorphen g-Nifedipins auf. Die *In-situ*-Raman-Spektren zeigen dann nach 16 s die schnelle Kristallisation des Films zur metastabilen β -Modifikation aus dem amorphen Präkursor. Hier ist diese Form für weniger als eine Minute stabil und transformiert nach 73 s dann zur thermodynamisch stabilen α -Modifikation (Abbildung

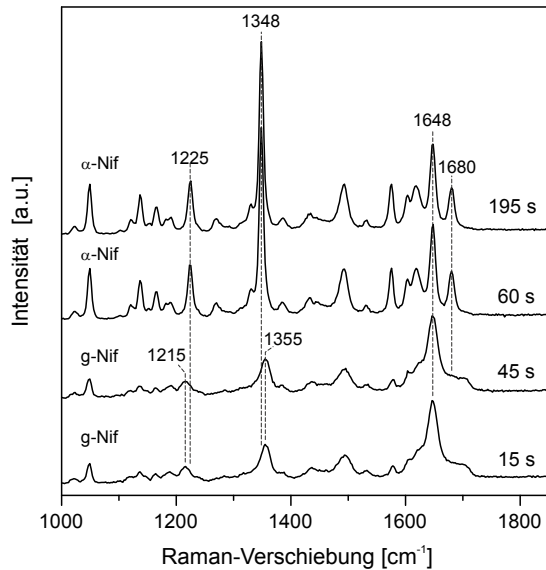


Abbildung 4.8: Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösung in Acetonitril. Begonnen wurden die Messungen auf dem amorphen Film (unten) bis hin zum stabilen kristallinen Material (oben) (Raman-Spektren mit $\lambda = 633 \text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4 \text{ W/cm}^2$, $3 \times 2 \text{ s}$). Die Spektren zeigen die schnelle direkte Kristallisation der thermodynamisch stabilen α -Modifikation aus dem amorphen Präkursor nach 60 s.

4.7, oben). Nach 82 s sind keine weiteren Änderungen im Raman-Spektrum erkennbar.

Acetonitril

Die Kristallwachstumsraten der amorphen Nifedipin-Filme, die aus einer Lösung von Nifedipin in Acetonitril erhalten wurden, lagen im Bereich von $18 \mu\text{m s}^{-1}$ bis $25 \mu\text{m s}^{-1}$ (s. Abbildung 4.6). Die Standardabweichung ist sehr hoch und eine Abhängigkeit der Kristallwachstumsrate von der Temperatur ist nicht eindeutig detektierbar. Für eine ausgewählte Temperatur ist die Varianz in den Kristallwachstumsraten relativ hoch. Die mittlere Kristallwachstumsrate der Filme aus Acetonitril ist die höchste unter den hier untersuchten Lösungsmitteln. Die Raman-Spektren der amorphen Filme aus einer Lösung von Nifedipin in Acetonitril zeigen die Signale der amorphen Form von Nifedipin und kleine Beiträge des Lösungsmittels bei 2253 cm^{-1} (vgl. Abbildung 4.3 und Raman-Spektrum von Acetonitril in Abbildung A2 im Anhang auf S. 183).

Die zeitaufgelösten Raman-Spektren in Abbildung 4.8, aufgezeichnet während des Kristallisationsprozesses, zeigen bis 45 s nach Start der Messung das Spektrum der amorphen Phase (Abbildung 4.8 unten). Das Spektrum bei 60 s weist deutlich die Raman-Banden der thermodynamisch stabilen α -Form auf. Intermediäre Phasen konnten auch bei erhöhter Zeitauflösung nicht detektiert werden. Die Raman-Untersuchungen zeigen eine direkte Kristallisation der amorphen Form zur thermodynamisch stabilen α -Modifikation.

Ethylacetat

Die ersten Kristallkeime der Dünnsfilme aus einer Lösung in Ethylacetat bildeten sich sehr schnell und ergaben transparente, fast farblose Sphärolithe, deren Wachstum bald darauf zum Erliegen kam. Die Kristallisation begann erneut ausgehend von diesen Keimen mit einer geringeren Kristallwachstumsrate. Die Kristallisation schritt bei 30°C mit $6.5 \mu\text{m s}^{-1}$ voran, verlangsamte sich dann auf $5.5 \mu\text{m s}^{-1}$ bei 35°C . Dies lässt sich mit dem ersten Wachstum der Keime korrelieren. Nachfolgend nahm die Wachstums-

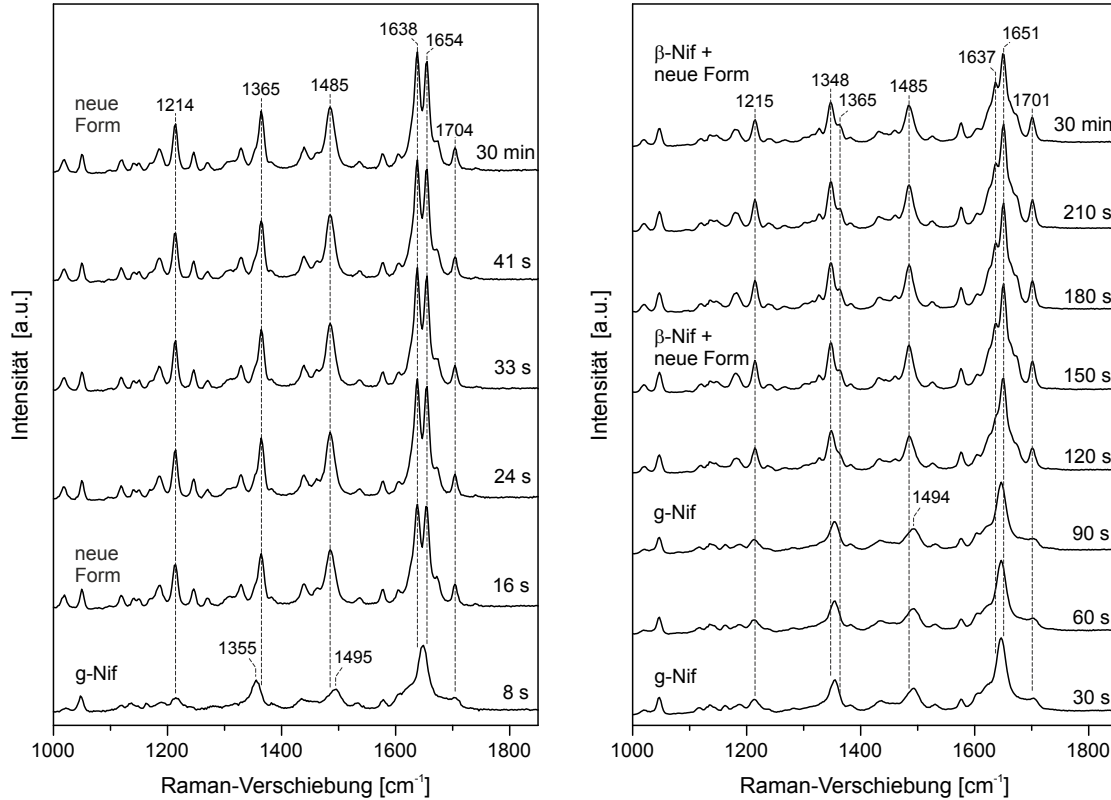


Abbildung 4.9: Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösung in Ethylacetat. Links: Aufgezeichnet während des Wachstums der ersten Kristallite begonnen auf dem amorphen Film (links unten) bis zum kristallinen Produkt nach 30 min. Die Spektren zeigen die schnelle Kristallisation einer bisher unbekannten Modifikation von Nifedipin (16 s). Diese Form ist wenigstens für 30 min stabil (oben). Rechts: Aufgezeichnet während des langsameren Wachstums der zweiten Kristallite, begonnen auf dem amorphen Film (unten, rechts) bis zum kristallinen Produkt nach 30 min. Die Spektren zeigen die Kristallisation einer Mischung aus β -Nifedipin und einer neuen Form von Nifedipin (150 s). Diese Mischung ist wenigstens für 30 min stabil. Raman-Spektren mit $\lambda = 633 \text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4 \text{ W/cm}^2$, links: $3 \times 2 \text{ s}$, rechts: $5 \times 5 \text{ s}$.

rate mit steigender Temperatur stetig bis $13.5 \mu\text{m s}^{-1}$ bei 55°C zu, welches sich dem zweiten Wachstum zuordnen lässt. Die Kristallwachstumsrate für jede Temperatur weist eine relativ hohe Standardabweichung auf. Die Raman-Spektren der Filme ließen sich alle der amorphen Form von Nifedipin zuordnen, wobei keine Beiträge des Lösungsmittels in den Spektren erkennbar waren (s. Abbildung 4.3 und Raman-Spektrum von Ethylacetat in Abbildung A7 im Anhang auf S. 184). Die *In-situ*-Raman-Spektren vom Kristallisationsprozess der transparenten, ersten Keime sind in Abbildung 4.9 links dargestellt. Das erste Spektrum nach 8 s zeigt die charakteristischen Banden des amorphen g-Nifedipins (Abbildung 4.9 links unten). Bereits das nächste Spektrum nach 16 s weist Raman-Banden auf, die keiner bekannten Modifikation des Nifedipins, wie von Chan *et*

al. [103] beschrieben, zugeordnet werden konnten. Die Raman-Verschiebung der charakteristischen Banden, anhand derer sich die Polymorphe unterscheiden lassen, weichen bei diesem Spektrum deutlich ab. So liegt die C-C-O-Schwingung der Estergruppen bei 1214 cm^{-1} und die symmetrische Streckschwingung der NO_2 -Gruppe recht hoch bei 1365 cm^{-1} . Auch die Bande der aromatischen C=C-Schwingung ist mit 1485 cm^{-1} im Vergleich zu den anderen kristallinen Modifikationen verschoben. Im Bereich der C=C-Streckschwingungen sind zwei Banden mit hoher relativer Intensität bei 1638 cm^{-1} und 1654 cm^{-1} erkennbar. Im Bereich der C=O-Streckschwingungen des Nifedipins zeigen sich Banden bei 1672 cm^{-1} und 1704 cm^{-1} . Beiträge der bekannten Modifikationen sind im Spektrum nicht auszumachen. Hier liegt offensichtlich eine bisher unbekannte neue Nifedipin-Form als reine Phase vor (s. Abbildung 4.9 links oben). Diese Form ist zumindest für 30 min stabil und zeigt bis dahin keine Phasenumwandlung zu einem der bekannten Nifedipin-Polymorphe.

Auch der langsamere, zweite Kristallisationsprozess, der von den ersten Kristallen ausgeht, wurde über *In-situ*-Raman-Mikrospektroskopie verfolgt (s. Abbildung 4.9 rechts). Bis 90 s nach Start der Messung lassen sich die Raman-Spektren dem amorphen g-Nifedipin zuordnen. Das nächste Spektrum nach 120 s weist Merkmale auf, die nicht eindeutig einer der Nifedipin-Formen zugewiesen werden können. Diese treten im Spektrum bei 150 s deutlicher hervor. Es können sowohl Banden des β -Polymorphs identifiziert werden, daneben aber auch Banden der neuen Form. Die C-C-O-Schwingung liegt bei 1215 cm^{-1} (β , neue Form). Für die NO_2 -Bande ist neben der intensiveren Bande bei 1348 cm^{-1} (β) noch eine zweite schwächere Bande bei 1365 cm^{-1} (neue Form) erkennbar. Die aromatische C=C-Schwingung zeigt ein Signal bei 1485 cm^{-1} (neue Form). Im Bereich der C=C-Streckschwingungen und der C=O-Schwingungen weist das Spektrum ein breites Bandenmuster mit zwei intensiven Banden bei 1637 cm^{-1} (neue Form) und 1651 cm^{-1} (β) auf, die von mehreren Schultern bei 1627 cm^{-1} (β), 1663 cm^{-1} (β) und 1673 cm^{-1} (β) flankiert werden. Eine weitere Bande zeigt sich bei 1701 cm^{-1} (β , neue Form). Diese Mischung aus β -Nifedipin und der neuen Phase besteht für mindestens 30 min (s. Abbildung 4.9).

Dichlormethan

Für Dünnschichten aus einer Lösung in Dichlormethan lässt sich ein leichter Anstieg der Kristallwachstumsraten mit zunehmender Temperatur feststellen, von $8\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ bei $30\text{ }^\circ\text{C}$ auf $9\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ bei $45\text{ }^\circ\text{C}$ (s. Abbildung 4.6). Bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ und $55\text{ }^\circ\text{C}$ fiel die Rate auf $7.6\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$. Die Raman-Spektren des amorphen Films stimmen mit dem Spektrum des amorphen g-Nifedipins überein (s. Abbildung 4.3). Sie weisen jedoch auch sehr schwache Signale von verbliebenem Lösungsmittel auf, wie die Raman-Banden des Lösungsmittels bei 284 cm^{-1} und 702 cm^{-1} belegen (vgl. Raman-Spektrum von Dichlormethan in Abbildung A5 im Anhang, S. 184).

Die mit *In-situ*-Raman-Spektroskopie aufgezeichneten Spektren der Umwandlung des amorphen Films sind in Abbildung 4.10 links gezeigt. Der Kristallisationsprozess wurde ausgehend von einer amorphen Stelle des Films beobachtet. Die Raman-Spektren weisen bis 36 s nach Start der Messung die typischen Banden der amorphen g-Form auf. Das nächste Spektrum (47 s) lässt sich bereits der bisher unbekannten Nifedipin-Form zu-

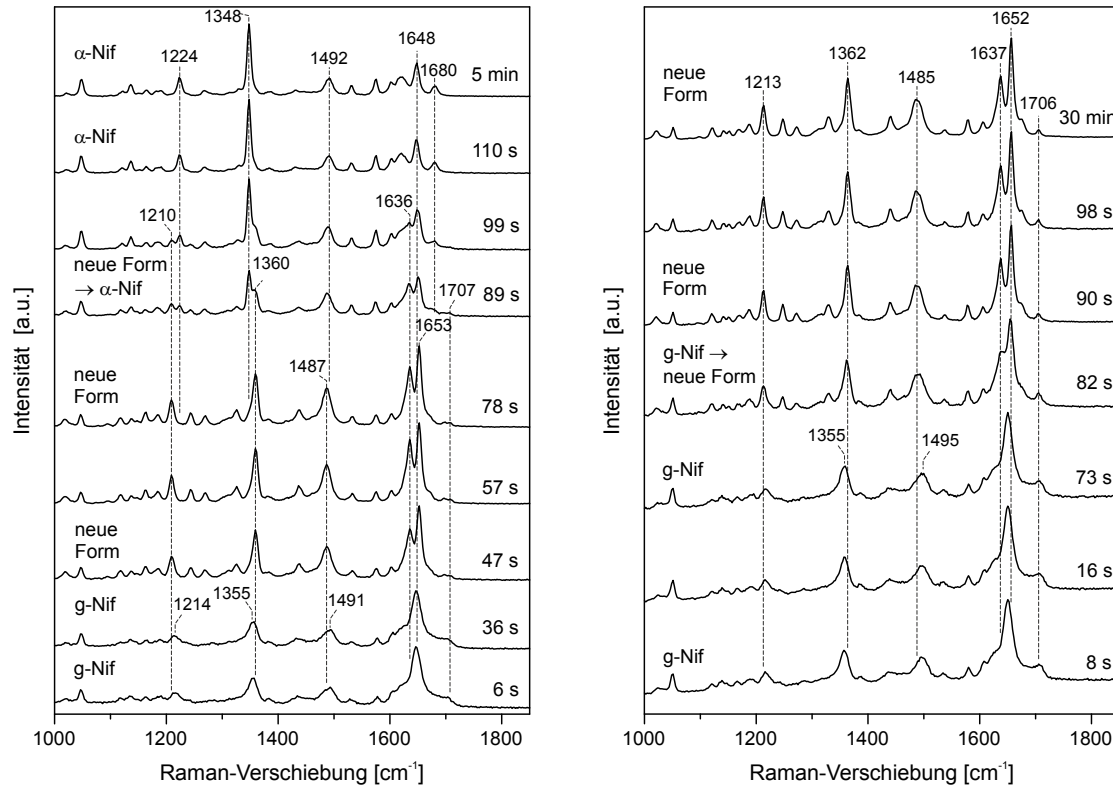


Abbildung 4.10: Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösungen in Dichlormethan (links) und Tetrahydrofuran (rechts). Aufgezeichnet wurden die Spektren während des Wachstums der Kristallite begonnen auf dem amorphen Film (unten) zum kristallinen Material (oben) (Raman-Spektren mit $\lambda = 633 \text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4 \text{ W/cm}^2$, $3 \times 2 \text{ s}$). Die Spektren zeigen die Kristallisation einer neuen Form von Nifedipin aus dem amorphen Präkursor (links 47 s, rechts zwischen 82 s und 90 s). Beim Film aus Dichlormethan wandelt sich die transiente Form anschließend nach 89 s bis 110 s zum α -Nifedipin. Im Film aus Tetrahydrofuran ist die Form mindestens für 30 min stabil (oben).

ordnen, mit charakteristischen Banden bei 1210 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1487 cm^{-1} , 1636 cm^{-1} und 1653 cm^{-1} . Diese Form ist für mindestens 30 s stabil. Nach 89 s weist das Raman-Spektrum erneute Veränderungen auf. Es sind deutlich weitere Banden bei 1224 cm^{-1} und 1348 cm^{-1} im Spektrum erkennbar, welche sich der α -Form zuordnen lassen. Die Banden der neuen Form verlieren an Intensität, während die Signale des α -Polymorphs stärker hervortreten. Die Phasenumwandlung schreitet weiter voran bis nach 110 s nur noch die α -Form als Endprodukt der Kristallisation im Spektrum erkennbar ist. Die Raman-Spektren zeigen die schnelle Kristallisation der neuen Form und die anschließende Umkristallisation in die stabile α -Form innerhalb von 40 s bis 60 s (s. Abbildung 4.10, links). Für die Hälfte der durchgeführten Kristallisationsexperimente konnte die schnelle Kristallisation dieser intermediären Phase gefolgt von der Transformation zur thermodynamisch stabilen α -Modifikation detektiert werden. In den übrigen Fällen ergab die Kristallisation direkt die α -Modifikation aus dem amorphen Präkursor.

Tetrahydrofuran

Die amorphen Nifedipin-Filme aus einer Lösung in Tetrahydrofuran kristallisierten zu nahezu transparenten, fast farblosen Sphärolithen. Das Wachstum der Keime erfolgte mit Kristallwachstumsraten zwischen $2.4 \mu\text{m s}^{-1}$ bei 30°C und einem Maximum von $3.5 \mu\text{m s}^{-1}$ bei 45°C (vgl. Abbildung 4.6). Mit steigender Temperatur ist eine Zunahme der Wachstumsraten bis 45°C zu verzeichnen, worauf eine leichte Abnahme der Kristallisationsgeschwindigkeit auf $3.2 \mu\text{m s}^{-1}$ bei 60°C folgt. Das Raman-Spektrum des amorphen Films weist eindeutig die typischen Raman-Banden des g-Nifedipins auf (s. Abbildung 4.3). Erkennbar ist auch ein zusätzliches Signal bei 914 cm^{-1} , welches sich dem Lösungsmittel Tetrahydrofuran zuordnen lässt (vgl. Raman-Spektrum von Tetrahydrofuran in Abbildung A11 im Anhang, S. 185). Die dünnen amorphen Schichten enthalten also eine kleine Restmenge an Lösungsmittel.

Die Kristallisation wurde mit Hilfe von zeitaufgelöster Raman-Spektroskopie *in situ* beobachtet. Die in Abbildung 4.10 rechts dargestellten Raman-Spektren zeigen bis 73 s nach Beginn der Messung die Merkmale des g-Nifedipins. Das folgende Spektrum nach 82 s weist Bandenverschiebungen der charakteristischen Raman-Banden auf: von 1216 cm^{-1} nach 1213 cm^{-1} (C-C-O, Ester), von 1355 cm^{-1} nach 1362 cm^{-1} (NO_2 -, ν_{sym}), von 1495 cm^{-1} nach 1485 cm^{-1} (C=C, arom.) und von 1650 cm^{-1} nach 1652 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} (C=C, Streckschwingung). Neben dem g-Nifedipin trägt eine weitere Nifedipin-Form zum Spektrum bei. Nach 90 s zeigt das Raman-Spektrum nur noch die Charakteristika der bisher unbekannten Form von Nifedipin. Es sind keine Signale der amorphen Phase mehr erkennbar. Anders als bei der Kristallisation des Films aus Dichlormethan ist die neue Form hier mindestens für 30 min stabil. Im Zentrum des Kristallisationskeimes wiesen die Raman-Spektren bereits die Transformation zur thermodynamisch stabilen α -Modifikation auf. Alle Raman-Spektren der Kristallite der neuen Nifedipin-Form zeigten stets noch das stärkste Signal von Tetrahydrofuran bei 914 cm^{-1} , ebenso auch in den Spektren der α -Form im Zentrum der Keime. Nach 24 Stunden lies sich im kristallisierten Film ausschließlich die α -Modifikation nachweisen.

Chloroform

Die Kristallisation der amorphen Nifedipin-Filme hergestellt aus einer Chloroform-Lösung ist relativ langsam verglichen mit den Kristallisationen der dünnen Filme hergestellt aus den anderen Lösungsmitteln. Die Keime wiesen sphärolithische Morphologie mit nahezu transparenter, fast farbloser Erscheinung auf. Die Kristallwachstumsrate nimmt von $1 \mu\text{m s}^{-1}$ bei 30°C auf $2.7 \mu\text{m s}^{-1}$ bei 60°C zu, begonnen mit einem schnellen Anstieg der Geschwindigkeit bis 50°C gefolgt von einem etwas langsameren Anstieg der Kristallwachstumsrate (vgl. Abbildung 4.6). Die Raman-Spektren der Dünnsfilme können alle dem amorphen g-Nifedipin zugeordnet werden, zeigen allerdings auch die drei intensivsten Banden von Chloroform bei 263 cm^{-1} , 368 cm^{-1} und 668 cm^{-1} (s. Abbildung 4.3 und Raman-Spektrum von Chloroform in Abbildung A4 im Anhang auf S. 183). Die Raman-Spektren der wachsenden Sphärolithen können alle der neuen Form von Nifedipin zugewiesen werden. Direkt im Keimzentrum der Sphärolithen weisen die Spektren dahingegen Signalbeiträge von g-Nifedipin, der neuen Form und α -Nifedipin auf (s. Abbildung 4.11).

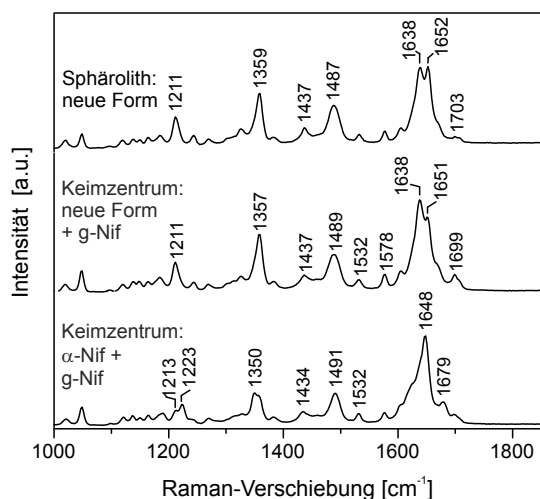


Abbildung 4.11: Raman-Spektren dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösung in Chloroform. Aufgezeichnet auf den kristallisierenden Sphärolithen (oben) und dem Keimzentrum der Sphärolithen (unten, mitte). Die Signale können im Sphärolithen der neuen Form und im Keimzentrum einer Mischung aus g-Nifedipin, α -Nifedipin und der neuen Form zugeordnet werden. Raman-Spektren mit $\lambda = 633 \text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4 \text{ W/cm}^2$, $5 \times 5 \text{ s}$.

Im Falle des Nifedipins können also bei der Kristallisation mehrere Polymorphe aus der amorphen Phase auftreten. Die verschiedenen Lösungsmittel, die zur Herstellung des amorphen Films verwendet wurden, haben einen spezifischen Einfluss auf die Bildung der ersten kristallinen Phase aus dem amorphen Film. Die zuerst gebildete kristalline Phase war entweder α -Nifedipin (Acetonitril, Dichlormethan), β -Nifedipin (Aceton) oder eine neue Phase von Nifedipin (Ethylacetat, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran). Die verschiedenen Lösungsmittel scheinen bestimmte Kristallisationsverläufe insbesondere die Form des initial kristallisierenden Polymorphes zu triggern. Eine mögliche Erklärung wäre, dass das Lösungsmittel selektiv das zuerst gebildete kristalline Polymorph bereits in der amorphen Phase vorordnet. Die Messungen insbesondere im Keimzentrum zeigen zum Teil das Vorliegen mehrerer Nifedipin-Formen direkt nebeneinander auf engstem Raum von etwa $3 \mu\text{m}^2$, welcher sich bei einer Laserspotgröße der Raman-Messungen von etwa $2 \mu\text{m}$ ergibt. *Ex-situ*-Raman-Messungen auf den Filmen verdeutlichten das Vorliegen verschiedener Nifedipin-Formen direkt nebeneinander. So waren auch metastabile Formen selbst in direkter Nachbarschaft zur thermodynamisch stabilen α -Form über einen längeren Zeitraum stabil. Nach 24 Stunden ließ sich jedoch keine der metastabilen Modifikationen mehr nachweisen. Alle Spektren, gemessen auf dem kristallisierten Film, konnten dann dem α -Nifedipin zugeordnet werden.

Neben den bekannten Polymorphen von Nifedipin konnten auch Spektren beobachtet werden, die sich keiner der bekannten Nifedipin-Formen zuordnen lassen. Die unbekannte Phase kristallisierte aus Ethylacetat, Tetrahydrofuran und Chloroform und trat während der Kristallisation der Filme aus Dichlormethan-Lösung als Intermediat auf. Die neue Form des Nifedipins wandelte sich genau wie die metastabile β -Modifikation in die thermodynamisch stabile α -Form um. Die Raman-Spektren der unbekannten Phase weisen nur geringe Unterschiede im Vergleich zu den Spektren der bekannten Nifedipin-Modifikationen auf. Bezogen auf die charakteristischen Signale der verschiedenen Nifedipin-Polymorphe, lässt sich die transiente Phase von den anderen Modifikationen durch Signale bei 1214 cm^{-1} , 1364 cm^{-1} , 1638 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} und 1703 cm^{-1} unterscheiden.

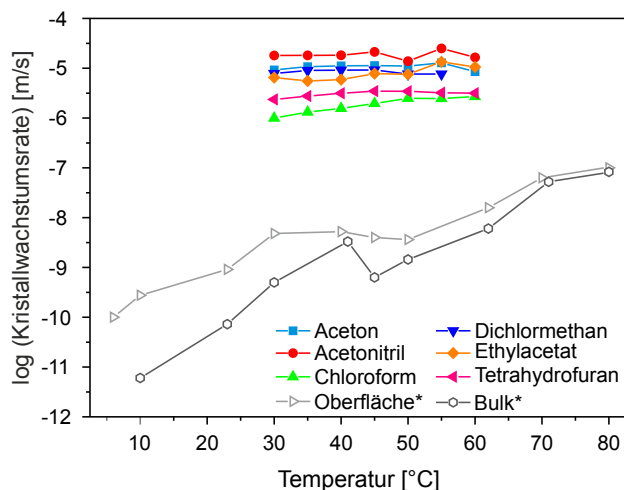


Abbildung 4.12: Mittlere Kristallwachstumsraten von Nifedipin-Kristallen aus den amorphen Filmen als Funktion der Temperatur für die verschiedenen Lösungsmittel, die zur Herstellung der amorphen Filme eingesetzt wurden. Die Datenpunkte zeigen Umwandlungsraten ermittelt aus mehrerer Wiederholungsexperimenten. Die Wachstumsraten aus der unterkühlten Schmelze reproduziert aus der Literatur sind im Vergleich dazu gezeigt (offene, graue Symbole). Sie zeigen die Kristallwachstumsrate von Nifedipin-Kristallen im Bulk und auf der Oberfläche von Nifedipin-Material aus [23].

Daraus lässt sich ableiten, dass es sich bei dieser Phase um eine neue, bisher unbekannte kristalline Form von Nifedipin handelt. Diese neue Form des Nifedipins wird im Abschnitt 4.1.1 ab Seite 76 charakterisiert.

Die stark ausgeprägte Heterogenität der kristallisierenden Filme mit mehreren Polymorphen direkt nebeneinander deutet darauf hin, dass hier mehrere Polymorphe konkurrierend aus dem amorphen Präkursor kristallisieren. Diese konkurrierende Kristallisation mehrerer Formen könnte auch die Ursache für die relativ hohe Standardabweichung der Wachstumsraten sein. Bei der Bestimmung der Kristallisationsgeschwindigkeiten wurde nicht zwischen mehreren zuerst kristallisierenden Formen unterschieden, so dass die breite Streuung der Messwerte, und damit eine hohe Standardabweichung, auch durch die Beobachtung verschiedener Modifikationen mit geringfügig unterschiedlicher Kristallisationsgeschwindigkeit zurückzuführen sein könnte. Eine simultane Messung der Raman-Spektren zur Identifikation der kristallisierenden Formen und gleichzeitige Bestimmung der Kristallisationsgeschwindigkeiten ist aus technischen Gründen nicht möglich.

Für die einzelnen Lösungsmittel zeigen sich Unterschiede in der Kristallwachstumsrate: so ist die Kristallisation aus Aceton und Acetonitril am schnellsten, die aus Chloroform deutlich am langsamsten. Alle bestimmten Kristallisationsgeschwindigkeiten liegen in der gleichen Größenordnung im Bereich um $10 \mu\text{m s}^{-1}$. In einigen Fällen waren noch Spuren des Lösungsmittels im amorphen Film enthalten. Die Anwesenheit dieser Spuren zeigt keinen eindeutigen Einfluss auf die Kristallwachstumsraten. Für alle untersuchten Lösungsmittel nahm die Kristallwachstumsrate der Umwandlung vom amorphen Film zur ersten kristallinen Phase mit steigender Temperatur bis 45°C zu. Ein weiterer Anstieg der Temperatur auf 50°C bis zu 60°C führte nicht zu höheren Kristallwachstumsraten. Stattdessen kann eine Stagnation und zum Teil sogar eine Abnahme der Kristallisationsrate verzeichnet werden. Die abgebildeten Standardabweichungen sind relativ groß, besonders bei höheren Temperaturen. Dieses generelle Phänomen könnte auf die einsetzende kompetitive Kristallisation eines weiteren Polymorphs bei den höheren Temperaturen hindeuten.

Die hier beobachteten Kristallisationsgeschwindigkeiten für die Kristallisation aus dem amorphen Vorläufer sind für alle untersuchten Filme ungewöhnlich hoch. Die mittleren Wachstumsraten für das Kristallwachstum aus den amorphen Filmen, die aus verschiedenen Lösungen durch Verdunstung des Lösungsmittels hergestellt wurden, sind in Abbildung 4.12 zusammengefasst. Für alle Lösungsmittel kristallisierte der entstandene amorphe Nifedipin-Film ungewöhnlich schnell. Im Vergleich dazu sind in der Literatur berichtete Wachstumsraten für die unterkühlte, amorphe Schmelze von Nifedipin dargestellt. Zhu *et al.* untersuchten die Kristallisationsgeschwindigkeit von Nifedipin-Kristallen im Bulk, auf der Oberfläche einer Nifedipin-Schicht und in einer goldbeschichteten Nifedipin-Oberfläche [23]. Sie beobachteten hohe Kristallwachstumsraten auf der Oberfläche von unbeschichtetem Nifedipin-Material, die besonderes unterhalb des Glasübergangs höher liegen als die Wachstumsraten im Bulk (vgl. Abbildung 4.12). Dieses Phänomen interpretierten sie als oberflächenverstärktes diffusionsloses Kristallwachstum bei Nifedipin im Vergleich zur Kristallisation des Bulkmaterials und goldbeschichteter Nifedipin-Oberflächen. Den beobachteten plötzlichen Anstieg der Kristallwachstumsge-
schwindigkeit um die Glasübergangstemperatur im Bulk und etwas schwächer auch an der Oberfläche führten sie auf eine andere schnelle Wachstumsmode, die sogenannte GC-Mode (vgl. Kapitel 2.1.1) zurück.

Die Kristallwachstumsraten der Nifedipin-Filme, die durch Verdunstung einer Nifedipin-Lösung in verschiedenen Lösungsmitteln erzeugt wurden, sind um drei bis vier Größenordnungen höher als beide in der Literatur berichteten schnellen Wachstumsmoden. Die Untersuchungen in dieser Arbeit führten reproduzierbar zu Wachstumsraten im Bereich von $1\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ bis $25\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ bzw. 10^{-6} m s^{-1} bis $2.5 \times 10^{-5}\text{ m s}^{-1}$, jeweils für die zuerst aus dem amorphen Film von g-Nifedipin kristallisierende Nifedipin-Form im Bereich der Glasübergangstemperatur ($T_g = 41.5^\circ\text{C} = 315\text{ K}$). Auch die Umwandlung der transienten Phase wie der β -Modifikation zur finalen α -Form liegt im selben Bereich von 10^{-6} m s^{-1} . Die von Zhu *et al.* beobachteten Kristallwachstumsraten sind mit 10^{-10} m s^{-1} bis 10^{-8} m s^{-1} für den in dieser Arbeit untersuchten Temperaturbereich von 30°C bis 60°C deutlich langsamer als die Kristallisation aus den amorphen Filmen. Die Kristallisation der Filme zeigt zudem eine deutlich schwächer ausgeprägte Temperaturabhängigkeit und keine abweichenden Wachstumsraten im Bereich um die Glasübergangstemperatur.

Beide Beobachtungen, die hohe Kristallwachstumsrate wie auch die nur schwach ausgeprägte Temperaturabhängigkeit, deuten auf einen diffusionslosen Kristallwachstumsprozess hin, welche für organische Glasbildner bereits beobachtet wurden [21, 22, 28]. Die zwei schnellen Umwandlungen, die von g-Nifedipin in metastabile Formen wie β -Nifedipin ebenso wie deren weitere Transformation zur stabilen α -Modifikation, sind um mehrere Größenordnungen zu schnell, um eine physikalische Bewegung von ganzen molekularen Bausteinen über klassische Diffusion anzuwenden. Im folgenden soll untersucht werden, ob sich bereits in der reinen, amorphen Phase des Nifedipins in der unterkühlten Flüssigkeit Hinweise auf eine derartig schnelle, von der Diffusion entkoppelte Kristallwachstumsmode finden lassen.

Charakterisierung der molekularen Dynamiken in der amorphen Phase

Für ein besseres Verständnis des Kristallisationsverhalten des Nifedipins aus der amorphen Phase wurde die unterkühlte Schmelze mit dielektrischer Spektroskopie untersucht. Die Methode erlaubt die Untersuchung der molekularen Dynamiken von dielektrisch aktiven Phasen wie der unterkühlten Flüssigkeit eines Stoffes (vgl. Abschnitt 3.2.3) [183, 184, 205]. Zunächst erfolgte die Charakterisierung der dielektrischen Relaxationsmerkmale der unterkühlten Flüssigkeit und die Bestimmung der strukturellen Relaxationszeiten τ_α .

Typische Spektren der dielektrischen Suszeptibilität $\varepsilon''(\nu)$ der unterkühlten Flüssigkeit von Nifedipin sind in Abbildung 4.13A dargestellt. Im Temperaturbereich von 316 K bis 324 K (43 °C–51 °C) oberhalb der Glasübergangstemperatur von Nifedipin weist das dielektrische Spektrum deutlich ein Hauptrelaxationssignal (α -Relaxationssignal) auf. Zusätzlich ist in den Spektren eine sogenannte Hochfrequenzflanke (engl. *excess wing*) als exponentieller Beitrag auf der hochfrequenten Seite des Hauptrelaxationssignals erkennbar, wie es für viele molekulare Glasbildner typisch ist [133]. Das gesamte dielektrische Spektrum verschiebt sich mit zunehmender Temperatur ohne signifikante spektrale Änderungen zu höheren Frequenzen. Das Signalmaximum bewegt sich dabei von 1.2×10^{-2} Hz bei 316 K zu 7.3×10^{-1} Hz bei 324 K. In den dielektrischen Spektren unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g im Bereich von 225 K bis 280 K (−48 °C–7 °C) lässt sich ein schwaches Relaxationssignal eines sekundären β -Relaxationsprozesses in der Hochfrequenzflanke ausmachen. Auch unterhalb des Glasübergangs verschieben sich die Spektren mit zunehmender Temperatur ohne spektrale Änderung zu höheren Frequenzen. Das Signal der β -Relaxation verschiebt sich von 2.5×10^2 Hz bei 225 K zu 5.8×10^4 Hz bei 280 K.

Aus der phänomenologischen Interpolation der dielektrischen Suszeptibilitätsspektren lassen sich die entsprechenden Zeitkonstanten der molekularen Dynamik, die temperaturabhängigen strukturellen Relaxationszeiten τ_α gewinnen. Der Beitrag der Hochfrequenzflanke kann dabei in die Interpolation der Spektren einbezogen werden, ebenso auch der Beitrag der Leitfähigkeit (gestrichelte Linie in Abbildung 4.13A) [206, 207].

Die extrahierten Relaxationszeiten $\tau(T)$ sind im Arrhenius-Plot in Abbildung 4.13B gezeigt. Sie stimmen gut mit den in der Literatur berichteten überein [208]. Die Relaxationszeit τ_α des α -Relaxationsprozesses der unterkühlten Flüssigkeit von Nifedipin oberhalb des Glasübergangs weist hierbei eine nichtlineare Temperaturabhängigkeit auf, d.h. sie folgt nicht dem Arrhenius-Gesetz. Dies stellt jedoch das typische Verhalten von unterkühlten Flüssigkeiten molekularer Glasbildner dar und deutet auf kooperative molekulare Dynamiken hin [191, 209–211].

Ein wesentliches Merkmal der unterkühlten Flüssigkeit ist der Glasübergang. Die Glasübergangstemperatur T_g wird definiert als diejenige Temperatur, für welche sich eine strukturelle Relaxationszeit τ_α von 100 s ergibt. Die nichtlineare Temperaturabhängigkeit der ermittelten Relaxationszeiten lässt sich mit einer Vogel-Fulcher-Tamman-Gleichung (VFT) beschreiben (s. Formel 4.1). Die Interpolation der ermittelten Relaxationszeiten in Abhängigkeit von der Temperatur erlaubt die Bestimmung der Glasübergangstemperatur T_g von Nifedipin mit $T_g = 316$ K bzw. 43 °C.

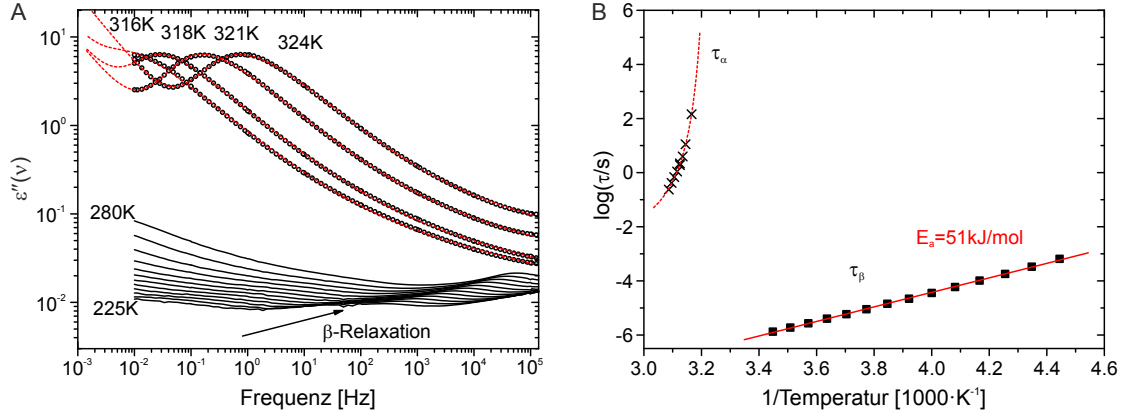


Abbildung 4.13: **A** Spektren der dielektrischen Suszeptibilität von Nifedipin oberhalb (schwarze Symbole) und unterhalb (schwarze Linien) der Glasübergangstemperatur T_g bei den angegebenen Temperaturen, im Bereich von 225–280 K jeweils in 5 K Schritten. Eine kleine Abnahme der Signalamplitude durch partielle Kristallisation der Probe oberhalb von T_g wurde hier durch Skalierung der Hochtemperaturdaten auf die Amplitude der Kurve bei 318 K kompensiert. Die gestrichelten roten Linien zeigen die Interpolation der dielektrischen Spektren nach einem phänomenologischen Modell (s. Text). **B** Zugehörige Relaxationszeiten τ_α (×) berechnet aus den Fitparametern und τ_β (■, inverse Peakfrequenzen). Durchgezogene Linie: Arrhenius Interpolation (Aktivierungsenergie wie angegeben), gestrichelte Linie: Interpolation mit der Vogel-Fulcher-Tammann-Gleichung.

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{B}{T - T_0}\right) \quad (4.1)$$

Die Zeitkonstante des β -Relaxationsprozesses ließ sich durch Verfolgung der Frequenzposition seines Signalmaximums über $\tau_\beta = (2\pi\nu_{max})^{-1}$ bestimmen. Die Daten sind in Abbildung 4.13B inkludiert. Die Zeitkonstanten τ_β folgen einer Temperaturabhängigkeit nach Arrhenius mit einer Aktivierungsenergie von $E_a = 51 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Die Amplitude des Relaxationspeaks in der dielektrischen Suszeptibilität ist proportional zur Dichte der rotationsbeweglichen Dipole in der unterkühlten Flüssigkeit. Eine kristalline Phase weist hingegen deutlich eingeschränkte Rotationsfreiheitsgrade auf. Dielektrische Spektren kristalliner Phasen zeichnen sich dementsprechend durch einen sehr schwachen dielektrischen Verlust aus. Eine Phasenumwandlung von der dielektrisch aktiven unterkühlten Flüssigkeit in eine dielektrisch inaktive kristalline Phase kann also durch die zeitaufgelöste Beobachtung des dielektrischen Verlustspektrums verfolgt werden. Der Übergang von der hochviskosen Flüssigkeit zu einer kristallinen Phase lässt sich zeitaufgelöst beobachten, in dem in konstanten Zeitintervallen erneut dielektrische Spektren der Substanz aufgenommen werden. Eine starke Abnahme des Signals im Frequenzbereich der Hauptrelaxation der unterkühlten Flüssigkeit deutet auf ein Verschwinden der flüssigen Phase und den Übergang in eine kristalline Phase hin. Die fortschreitende Kristallisation äußert sich durch eine kontinuierliche Abnahme des Relaxationssignales im Verlauf der Zeit. Dabei ist die Amplitude des Relaxationspeaks proportional zur noch

4 Ergebnisse und Diskussion

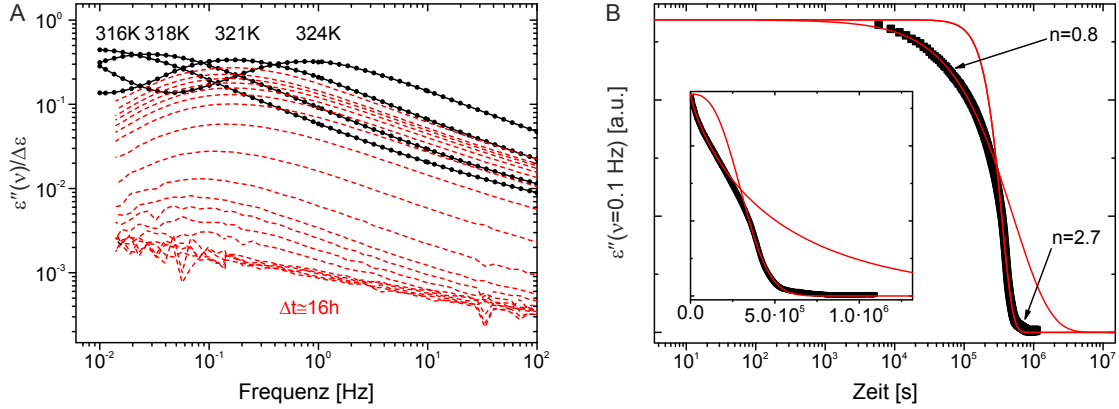


Abbildung 4.14: **A** Dielektrische Spektren von Nifedipin bei den angegebenen Temperaturen (Daten aus Abbildung 4.13A, verbundene Symbole). Gestrichelte Linien: Spektren bei 321 K bei verschiedenen Messzeiten (s. Text). **B** Spektrale Amplitude bei konstanter Frequenz ($\nu = 0.1$ Hz) und Temperatur ($T = 321$ K) dargestellt als Funktion der logarithmischen Messzeit (■). Durchgezogene Linie: Abschnittsweise Interpolation mit zwei Avrami-Gesetzen (Exponenten wie gekennzeichnet). Eingebettete Grafik: Die gleichen Daten mit linearer Zeitabszisse.

verbliebenen Menge an unterkühlter Flüssigkeit.

In Abbildung 4.14A sind die dielektrischen Spektren der unterkühlten Flüssigkeit bei einer konstanten Temperatur von 321 K (48 °C) nahe der Glasübergangstemperatur mit einem Zeitintervall von jeweils 16 Stunden dargestellt. Mit fortschreitender Zeit nimmt die Amplitude der α -Relaxation der unterkühlten Flüssigkeit ab. Die Spektren zeigen einen konstanten Verlust an Signalintensität, der auf einen Phasenübergang der dielektrisch aktiven Flüssigkeit in eine dielektrisch inaktive kristalline Phase zurückzuführen ist. Die vollständige Umwandlung umfasste bei 321 K (48 °C) etwa 10^6 s bzw. 278 Stunden. Hierbei handelt es sich um die Bulk-Transformationszeit des kompletten Probenvolumens in der Messzelle von 16.3 mm^3 (vgl. Kapitel 3.2.3, S. 48).

Die Abnahme der Amplitude der dielektrischen Suszeptibilität des Hauptrelaxationssignals, die Relaxationsstärke $T\Delta\epsilon(t)$, bei konstanter Frequenz $\nu = 0.1$ Hz ist in Abbildung 4.14B im Zeitverlauf dargestellt. Zur Beschreibung von Kristallisationskinetiken wird häufig eine Avrami-Gleichung verwendet [192], was sich auch auf die dielektrischen Messungen übertragen lässt. Die Avrami-Gleichung wird dann in folgender Form verwendet:

$$T\Delta\epsilon(t) = T\Delta\epsilon(t=0) \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau_{tr}} \right)^n \right] \quad (4.2)$$

Aus der Beschreibung der Abnahme der Relaxationsstärke mit einer Avrami-Gleichung kann die entsprechende Zeitkonstante τ_{tr} der Phasenumwandlung sowie der jeweilige Exponent n der Kristallisation berechnet werden. Die Zeitabhängigkeit der Amplitude des Hauptrelaxationssignals weist für das Nifedipin aber deutlich eine nicht-exponentielle Umwandlungskinetik auf. Die Darstellung der Daten mit einer linearen Zeitskala (eingebettete Grafik in Abbildung 4.14B) zeigt einen bimodalen Signalabfall. Dieser kann

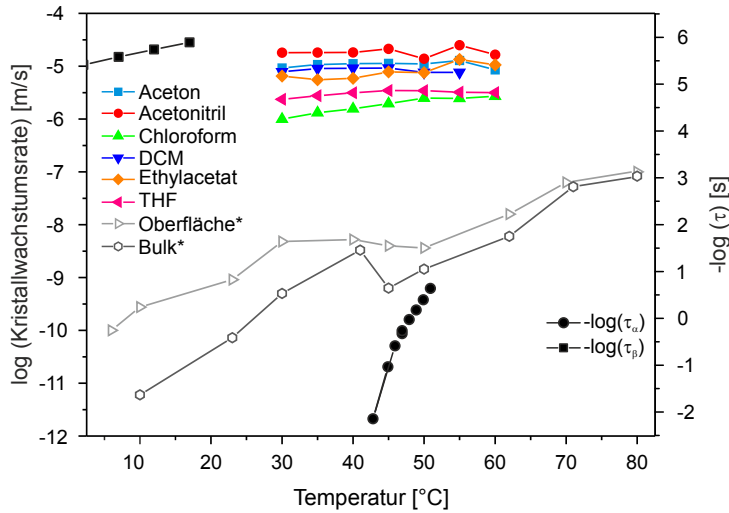


Abbildung 4.15: Vergleich der Temperaturabhängigkeit der Zeitkonstanten $\tau_\alpha(T)$ und $\tau_\beta(T)$ der Relaxationsprozesse (schwarze, geschlossene Symbole) in der unterkühlten Flüssigkeit mit den Kristallwachstumsraten der Kristallisation aus amorphen Nifedipin-Filmen (farbige, geschlossene Symbole) sowie den Wachstumsraten von Zhu *et al.* aus der unterkühlten Schmelze (graue, offene Symbole, gleiche Daten wie in Abbildung 4.12) [23].

mit zwei Avrami-Abnahmen mit entsprechenden unterschiedlichen Exponenten n angenähert werden (s. Abbildung 4.14B). Der langsame initiale Signalabfall, beschreibbar mit $n = 0.8$, geht nach etwa 5×10^5 s in einen deutlich schnelleren Abfall mit $n = 2.7$ über. Die beiden Signalarückgänge lassen sich nicht eindeutig diffusionskontrolliertem oder diffusionslosem Kristallwachstum zuordnen. Eine Analyse der kristallinen Probe nach vollständiger Transformation mit Hilfe von Röntgendiffraktometrie ergab die α -Modifikation von Nifedipin. Der initiale langsame Signalabfall könnte eine Phasenumwandlung der stark unterkühlten Flüssigkeit zu einer metastabilen Modifikation wiedergeben, die sich anschließend in die α -Form umwandelt. Die experimentelle Identifizierung der Phase, die im Verlauf des ersten Stufe gebildet wird, ist mit der dielektrischen Spektroskopie nicht möglich. Beim Versuch die bimodale Kinetik bei höheren Temperaturen zu charakterisieren, konnte stets nur eine monomodale Umwandlung beobachtet werden, was auf die direkte Kristallisation der α -Modifikation hindeutet.

Bei diesen Experimenten konnte auch Kristallisation unterhalb der Glasübergangstemperatur beobachtet werden. Da sich bei solchen Temperaturen jedoch der Hauptrelaxationsprozess außerhalb des zugänglichen Frequenzbereiches befindet und die sich bildende kristalline Phase nur ein sehr schwaches dielektrisches Signal aufweist, kann der Umwandlungsprozess nicht quantitativ charakterisiert werden. Dennoch könnte diese Beobachtung auf das Vorhandensein einer schnellen (diffusionslosen) Kristallisationsmode hindeuten.

Die Relaxationszeiten $\tau(T)$ der beiden beobachteten α - und β -Relaxationsprozesse der unterkühlten Flüssigkeit sind in Abbildung 4.15 zum Vergleich zusammen mit den Kristallwachstumsraten der Filme und der unterkühlten Schmelze gezeigt. Die viel ausgeprägtere Temperaturabhängigkeit der Relaxationszeiten τ_α und τ_β im Vergleich zur Temperaturabhängigkeit der Kristallwachstumsraten der dünnen Filme unterstützt die Vermutung einer Entkopplung der Kristallisationskinetik vom Mechanismus der Diffusion für die Kristallisation aus den Filmen.

Interpretation des schnellen Kristallwachstums aus dem amorphen Film

Die glasartige Form von Nifedipin, sofern frisch aus verschiedenen Lösungen präpariert, durchläuft in allen Fällen extrem schnelle Kristallisationsprozesse. Die in dieser Arbeit beobachteten Wachstumsraten für die Kristallisation aus amorphen Filmen von g-Nifedipin im Temperaturbereich um den Glasübergang wie auch für die Umkristallisation der transienten, ersten kristallinen Phase in das thermodynamisch stabile Polymorph von Nifedipin lagen im Bereich von 10^{-6} m s^{-1} bis 10^{-5} m s^{-1} . Die Kristallisationsrate von Nifedipin-Kristallen ist nicht so hoch, wenn der Film kalorimetrisch relaxiert, gealtert ist oder eine spezifische thermische Historie hat. Unter diesen Bedingungen ist der Überschusswert der freien Energie näher an der freien Energie des thermodynamisch stabilsten Polymorphs und daher stabiler gegen Kristallisation. Diese Beobachtungen sind für Nifedipin und Nifedipin-Gemische bzw. verwandte Verbindungen in der Literatur gut belegt [212, 213]. Die Kristallwachstumsraten der Nifedipin-Filme, die durch Verdunstung einer Nifedipin-Lösung in verschiedenen Lösungsmitteln erzeugt wurden, sind um drei bis vier Größenordnungen höher als in der Literatur berichtete Wachstumsraten für die unterkühlte, amorphe Flüssigkeit von Nifedipin [23]. Hierbei sind auch bereits die als schnelle diffusionslose Kristallisationsmoden bezeichneten Moden der Glas-zu-Kristall-Mode nahe und unterhalb des Glasübergangs wie auch die schnelle Kristallisation an der Oberfläche des Materials einbezogen. Die Kristallisation aus den aus Lösung hergestellten Filmen ist zum einen schneller als alle bisher beobachteten Kristallisationsmoden aus der unterkühlten Flüssigkeit, zum anderen weist sie auch eine deutlich schwächer ausgeprägte Temperaturabhängigkeit auf. Beide Beobachtungen deuten auf einen diffusionslosen Kristallwachstumsprozess hin, welcher für organische Glasbildner bereits beobachtet wurde [21, 22, 28]. Die schnellen Umwandlungen des amorphen Präkursors in eine erste kristalline Phase und deren weitere Transformation in das thermodynamisch stabile α -Polymorph sind um mehrere Größenordnungen zu schnell, um eine physikalische Bewegung von ganzen molekularen Bausteinen über klassische Diffusion anzuwenden.

Die hohen Wachstumsraten weisen eher auf die Existenz einer vorgeordneten physikalischen Anordnung der Nifedipin-Einheiten hin, selbst für die unterkühlte Flüssigkeit (g-Nifedipin). In diesem Fall würde es nur eine intramolekulare Rotation einer Seitenkette erfordern, damit das g-Nifedipin schnell zu einem stabileren intermolekularen Netzwerk kristallisiert. Tatsächlich zeigen theoretische Berechnungen, dass solche Rotationen der Seitenketten niedrige Barrieren mit Aktivierungsenergien von wenigen kJ mol^{-1} haben [214]. Ebenso lässt eine detaillierte Analyse der molekularen Packung in der β -Form im Vergleich zu der in der α -Modifikation direkt erkennen, dass die Dichten und das Volumen der Einheitszellen annähernd gleich sind, im Rahmen von 1 % [105]. Eine Überlagerung der Moleküle in beiden kristallinen Formen, β und α , bekräftigt die Ansicht, dass die intermolekulare Anordnung sich nur in den Wechselwirkungen der Seitenketten unterscheiden und die beiden schnellen Prozesse durch eine Vorordnung ermöglicht werden könnten.

Dass eine solche Vorordnung durchaus vorliegen könnte, beweist auch das Auftreten verschiedener intermediärer Phasen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, das für die Herstellung des amorphen Nifedipin-Films verwendet wurde. Die verschiedenen einge-

setzten Lösungsmittel haben einen spezifischen Einfluss auf die Bildung der kristallinen Phase: sie haben die Fähigkeit, die Form des initial kristallisierenden Polymorphes aus dem amorphen Präkursor zu triggern. Aus dem amorphen Film bildete sich als erste kristalline Phase entweder α -Nifedipin (Acetonitril, Dichlormethan), β -Nifedipin (Aceton) oder eine neue Phase von Nifedipin (Ethylacetat, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran). Das Lösungsmittel ordnet also selektiv das zuerst gebildete kristalline Polymorph vor. Vermutlich führen die Solvens-Solvat-Wechselwirkungen während der Bildung des Films durch Verdunstung zu einer spezifischen Selbstorganisation der Nifedipin-Moleküle im amorphen Film. In der Lösung wird das Nifedipin-Molekül mit den es umgebenden Lösungsmittelmolekülen intermolekulare Wechselwirkungen eingehen. Möglicherweise nimmt das Molekül hierdurch eine bestimmte bevorzugte Konformation ein. Diese Konformation wird Lösungsmittel abhängig sein und könnte der Konformation in einem der Polymorphe ähneln. Auch denkbar wäre eine Wechselwirkung mehrerer Nifedipin-Moleküle im fortgeschrittenen Stadium der Aufkonzentration durch die Lösungsmittelverdunstung. Diese würde dann zusammen mit der Wechselwirkung von mehreren benachbarten Nifedipin-Molekülen und den umgebenden Lösungsmittel-Molekülen zu einer bevorzugten Anordnung der Moleküle im amorphen Film führen. Diese Art der Vorordnung könnte ebenso der Grund für die ungewöhnlich hohen Kristallisationsraten sein. Eine Nifedipin-Selbstassoziation mit einer Vorordnung der Moleküle, die bereits der Anordnung in einer der kristallinen Formen ähnelt, könnte die sehr schnelle, diffusionslose Kristallisation ermöglichen.

In einigen Fällen waren noch Spuren des Lösungsmittels im amorphen Film enthalten. Die Anwesenheit dieser Spuren zeigt keinen eindeutigen Einfluss auf die Kristallwachstumsraten. Verschiedene Lösungsmittel ergeben amorphe Nifedipin-Filme, die leicht unterschiedliche Kristallisationsraten aufweisen. Der Kristallisationsprozess als solcher ist aber immer schnell, unabhängig davon ob noch Lösungsmittelreste detektiert werden konnten oder nicht. Daher scheint die Selbstassoziation und die Vorordnung der Nifedipin-Moleküle im amorphen Film sehr stark zu sein.

Strukturchemische Charakterisierung der neuen Nifedipin-Form

Bei der Kristallisation der dünnen Nifedipin-Filme hergestellt durch Verdunstung aus den Lösungsmitteln Ethylacetat, Chloroform, Dichlormethan und Tetrahydrofuran konnte die Bildung einer neuen Form des Nifedipins beobachtet werden. Diese weist eine andere Kristallmorphologie sowie ein von den bisher beschriebenen Formen verschiedenes Raman-Spektrum auf. Im folgenden Abschnitt soll die neue Form charakterisiert werden.

Die neue Form kristallisierte aus den Keimen meist in Form von Sphärolithen mit unförmiger Kristallisationsfront und nicht mit einer scharf definierten, sich voran bewegenden Kristallisationsfront wie bei der β -Form (vgl. Abbildung 4.2, S. 56). Verglichen mit den gelben Kristalliten des β -Polymorphs oder der α -Modifikation erscheint der kristallisierte Film der neuen Form fast farblos oder durchsichtig bei Verwendung von Durchlicht. Neben der Bildung aus dem amorphen Film in Form der beschriebenen Sphärolithen, erlaubte nur Ethylacetat als Lösungsmittel die Isolation einiger vereinzelter sehr kleiner, rechteckiger, plättchenartiger Kristalle, die während des Verdunstungsprozesses gebildet wurden. Diese Kristalle erscheinen nahezu farblos im Durchlicht und schwach gelblich bis fast weiß bei Auflichtmikroskopie. An diesen Kristallen konnte eine Einkristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Dazu wurden einzelne Kristalle vorsichtig von der Oberfläche gelöst. Mehrere komplette Datensätze wurden an geeigneten Kristallen bei Raumtemperatur und bei -173°C gemessen. Die Qualität der erhaltenen Datensätzen spiegelt die geringe Qualität der Kristalle wieder. Versuche größere Einkristalle zu erhalten führten immer zu Kristallen des α -Polymorphs. Nichtsdestotrotz erlaubte die Qualität der erhaltenen Daten die Lösung und Verfeinerung der Kristallstruktur der neuen Form, welche sich als das 1:2-Wasser-Solvatomorph von Nifedipin herausstellte.

Die Kristallstruktur (s. Abbildung 4.16 und Tabelle 4.1) wird dominiert von starken intermolekularen N-H...O-Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der NH-Gruppe des Dihydropyridinrings und einer der Carbonylgruppen eines benachbarten Moleküls. Ähnliche Wasserstoffbrückenbindungen wurden in der Kristallstrukturen von α - und β -Nifedipin beobachtet [54, 104, 106]. Diese Wasserstoffbrückenbindungen verbinden benachbarte Moleküle mit einem N...O-Abstand von $2.967(6) \text{ \AA}$ unter einem N-H...O-Winkel von 176° . Die Anordnung führt im Kristall zu einer unendlichen Kette von Nifedipin-Molekülen entlang der kristallographischen c-Achse (Abbildung 4.16a). Entlang der b-Achse sind die Ketten alter-

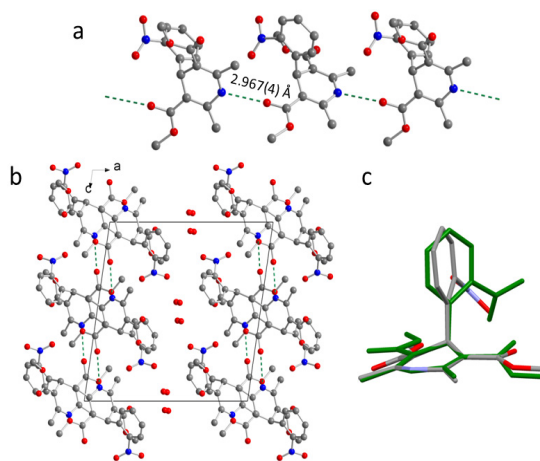


Abbildung 4.16: Struktur des Nifedipin-Hydrats: a) Wechselwirkungsmotiv zwischen benachbarten Molekülen, das zur Ausbildung von Molekülketten führt, b) Anordnung der Moleküle in der Einheitszelle entlang der b-Achse, c) Konformation des Nifedipin-Moleküls im Hydrat im Vergleich zum α -Nifedipin.

nierend angeordnet. Zwischen Schichten aus entlang der a-Achse gestapelten Ketten aus Nifedipin-Molekülen sind weitere kleine Moleküle in die Kristallstruktur eingebaut (Abbildung 4.16b). Da die Restelextronendichte nur auf ein kleines Molekül hinweist, muss es sich dabei um Wassermoleküle und damit bei der neuen Form um ein Nifedipin-Hydrat (1:2) handeln. Eine Überlagerung der Nifedipinmoleküle in dieser Struktur und in der des α -Polymorphs deutet nur kleine unwesentliche Unterschiede zwischen den beiden Strukturen an (Abbildung 4.16c). Diese minimalen Unterschiede könnten die schnelle Konversion in die stabile α -Modifikation des Nifedipins begünstigen.

Tabelle 4.1: Parameter der Einheitszelle des 1:2 Nifedipin:Wasser-Solvatomorphs.

Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
a	14.200(3) Å
b	9.644(2) Å
c	14.715(4) Å
β	98.697(15)°
Volumen	1992.0(8) Å ³

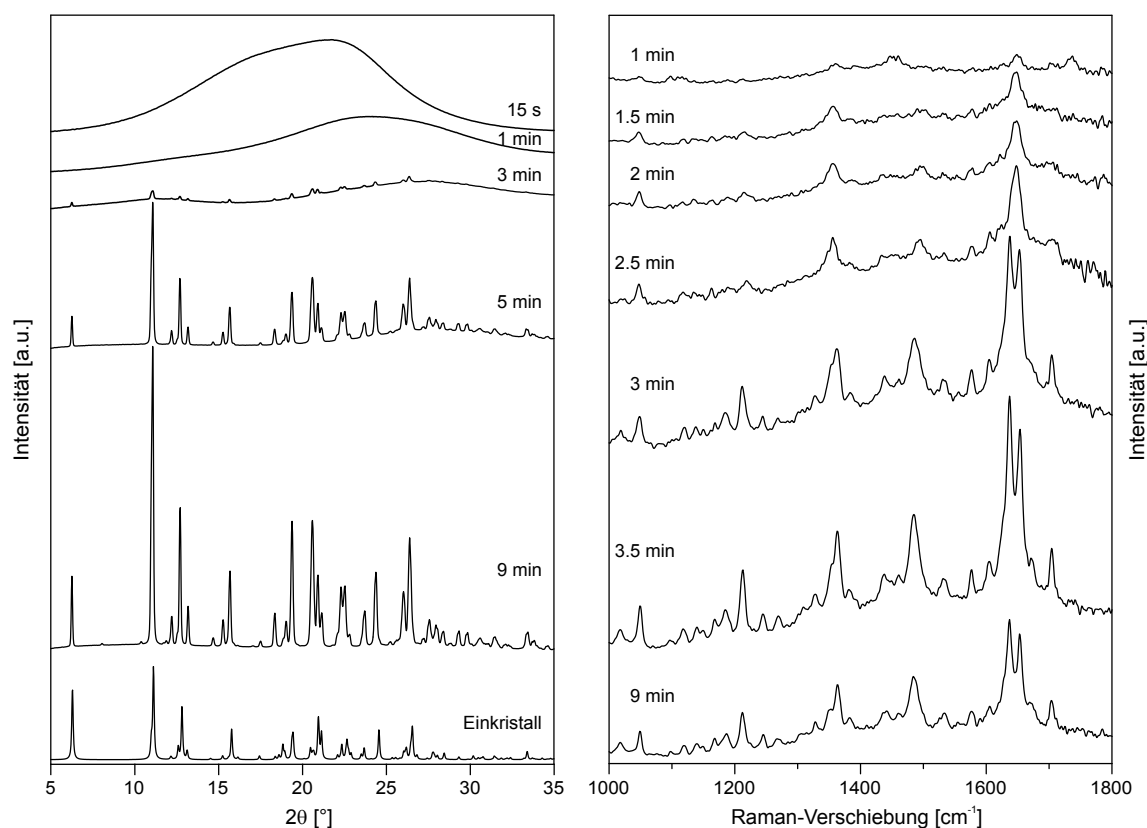


Abbildung 4.17: Simultan aufgezeichnete *In-situ*-Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) der Kristallisation des Nifedipin-Hydrats aus einer Lösung von Nifedipin in Ethylacetat im Ultraschall-Levitator (2θ mit $\lambda = 1.540\,598$ Å, Raman-Spektren mit $\lambda = 785$ nm, $I = 6.4$ W/cm², 5×5 s). Die Graphiken zeigen jeweils die Daten begonnen von der entsprechenden Lösung (oben) bis zum kristallinen Produkt (unten). Zum Vergleich ist das Pulverdiffraktogramm berechnet aus den Einkristalldaten dargestellt.

Die Kristallisation dieses Nifedipin-Hydrats konnte nicht nur aus den amorphen Nifedipin-Filmen beobachtet werden, sondern auch aus Lösungen in Ethylacetat und Tetrahydrofuran unter Verwendung eines akustischen Levitators als Probenhalter zur kontaktlosen Probenlevitation (vgl. Abschnitt 3.2.1, S. 41). Der Kristallisationsprozess konnte *in situ* mit Synchrotron-XRD und kombinierter Raman-Spektroskopie untersucht werden (vgl. Abbildung 4.17). Für beide Lösungsmittel bildet sich zunächst die amorphe Phase des Nifedipins, aus der dann die neue Form kristallisiert. Zum Teil ist die Form längere Zeit stabil, bei vielen Experimenten trat die Phase aber auch als Intermediat vor der Kristallisation des Endprodukts α -Nifedipin auf. Zusätzlich zu den Einkristalldaten konnten somit auch Röntgenpulverdiffraktogramme der Form gewonnen werden. Diese sind in Abbildung 4.18 im Vergleich zu denjenigen der anderen im Rahmen dieser Arbeit beobachteten Polymorphe gezeigt. Das Pulverdiffraktogramm der neuen Phase stimmt mit keinem der bereits in der Literatur beschriebenen kristallinen Modifikationen des Nifedipins überein.

Die Raman-Mikrospektren dieser Kristalle unterscheiden sich von den Raman-Spektren der anderen bekannten Polymorphe von Nifedipin. Die Raman-Spektren der rechteckigen Kristalle vom Nifedipin-Hydrat sind in Abbildung 4.19 links im Vergleich zum Spektrum des thermodynamisch stabilen Polymorphs α -Nifedipin gezeigt.

Die Nifedipin-Polymorphe können eindeutig anhand ihrer Raman-Spektren voneinander unterschieden werden, da sie geringfügige Abweichungen in den intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den Molekülen im Kristallgitter aufweisen. Die Zuordnung der verschiedenen Polymorphe des Nifedipins erfolgt unzweideutig über mehrere charakteristische Raman-Banden. Das Raman-Spektrum des Nifedipin-Hydrats zeigt nur in diesen charakteristischen Wellenzahlbereichen Unterschiede zu den Spektren der bekannten Nifedipin-Polymorphe. Tabelle 4.2 fasst die Raman-Verschiebungen und deren mögliche Zuordnungen für die verschiedenen Nifedipin-Formen zusammen.

Das Hydrat ist durch eine Raman-Bande der C-C-O-Schwingung der Estergruppen bei 1213 cm^{-1} charakterisiert, wohingegen die α -Form das entsprechenden Signal bei 1225 cm^{-1} zeigt. Die symmetrische Streckschwingung ν_s der NO_2 -Gruppe erscheint bei 1364 cm^{-1} (Hydrat) und 1348 cm^{-1} (α). In der Region von C=C-Streckschwingung und der Schwingungsmoden der Esterbindungen im Bereich von 1600 bis 1710 cm^{-1} ist das Hydrat durch Banden bei 1637 cm^{-1} , 1654 cm^{-1} und 1703 cm^{-1} charakterisiert, während für die α -Modifikation die Signale der C=C-Streckschwingung bei 1648 cm^{-1} und der C=O-Streckschwingung bei 1680 cm^{-1} mit hoher relativer Intensität typisch sind (s. auch Tabelle 4.2 und Abbildung 4.19, links).

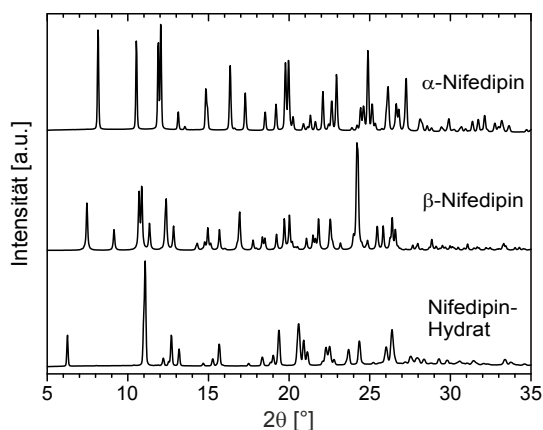


Abbildung 4.18: Röntgenpulverdiffraktogramme der beobachteten kristallinen Nifedipin-Formen (2θ mit $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$).

Die Raman-Spektren der Kristalle ähneln den Daten berichtet für das Polymorph „X“ von Gunn *et al.* im Wellenzahlbereich von 1250–1800 cm^{-1} [54]. Das Polymorph „X“ ist durch Banden bei 1211 cm^{-1} (C-C-O-Schwingung), 1357 cm^{-1} (ν_s NO₂-Gruppe) und 1638 cm^{-1} (C=C-Streckschwingung) gekennzeichnet. Das in der Literatur wiedergegebenen Raman-Spektrum der Form „X“ weist aber ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis und eine geringe Wellenzahlauflösung auf. Die Autoren gaben aufgrund der geringen Qualität der Kristalle keine Struktur des Polymorph „X“ aus Einkristallstrukturdaten an, zeigten aber ein Pulverdiffraktogramm ihrer Nifedipin-Phase. Dieses weicht jedoch von dem beobachteten und auch aus den Einkristalldaten berechneten Pulverdiffraktogramm des Hydrats ab, was besonders im kleinen Winkelbereich gut erkennbar ist. Das Polymorph „X“ weist deutliche Reflexe bei etwa $7.4^\circ 2\theta$ und $9.4^\circ 2\theta$ auf [54], wohingegen für das Hydrat in diesem Bereich keinerlei Reflexe erkennbar sind (s. Abbildung 4.18).

Tabelle 4.2: Raman-Verschiebung in Wellenzahlen [cm^{-1}] und mögliche Zuordnung der Raman-Banden von amorphem und kristallinem Nifedipin nach [103] sowie der neuen Nifedipin-Form (Nifedipin-Hydrat, Hyd). Die zur Unterscheidung der Formen herangezogenen Banden sind kursiv hervorgehoben.

g	α	β	γ	Hyd	Zuordnung
		3353	3359		
3333	3330	3331			NH Streckschwingung
				3314	
3072	3077	3075	3079	3080	CH aromatisch, Streckschwingung
	3064	3064	3067		
2949	2953	2951	2951	2951	
		2942		2940	CH aliphatisch, Streckschwingung
2930	2930		2929		
1704		1708	1708		
		1703	1703	1703	
	1682				C=O Streckschwingung
1680	1679	1677			
		1665		1672	
1647	1648	1651	1644	1655	C=C Streckschwingung
				1638	
1604	1602	1604	1605	1606	C=C (aromatisch)
1577	1575	1577	1578	1578	NH Scherschwingung out-of-plane
1532	1532			1535	
1528		1530	1529	1530	NO ₂ antisymmetrische Streckschwingung
1491	1492	1491	1493	1485	C=C (aromatisch)
1355	1348	1347	1346	1364	NO ₂ symmetrische Streckschwingung
1214	1224	1216	1205	1213	C-C-O (Ester)
1048	1049	1049	1048	1050	1,2-substituierter Ring
962	967	960	960	963	Dihydropyridinring
946	954	949	949	950	
859	859	859	859	859	
832	836	832	832	832	Ring CH out-of-plane
807	810	807	806	808	

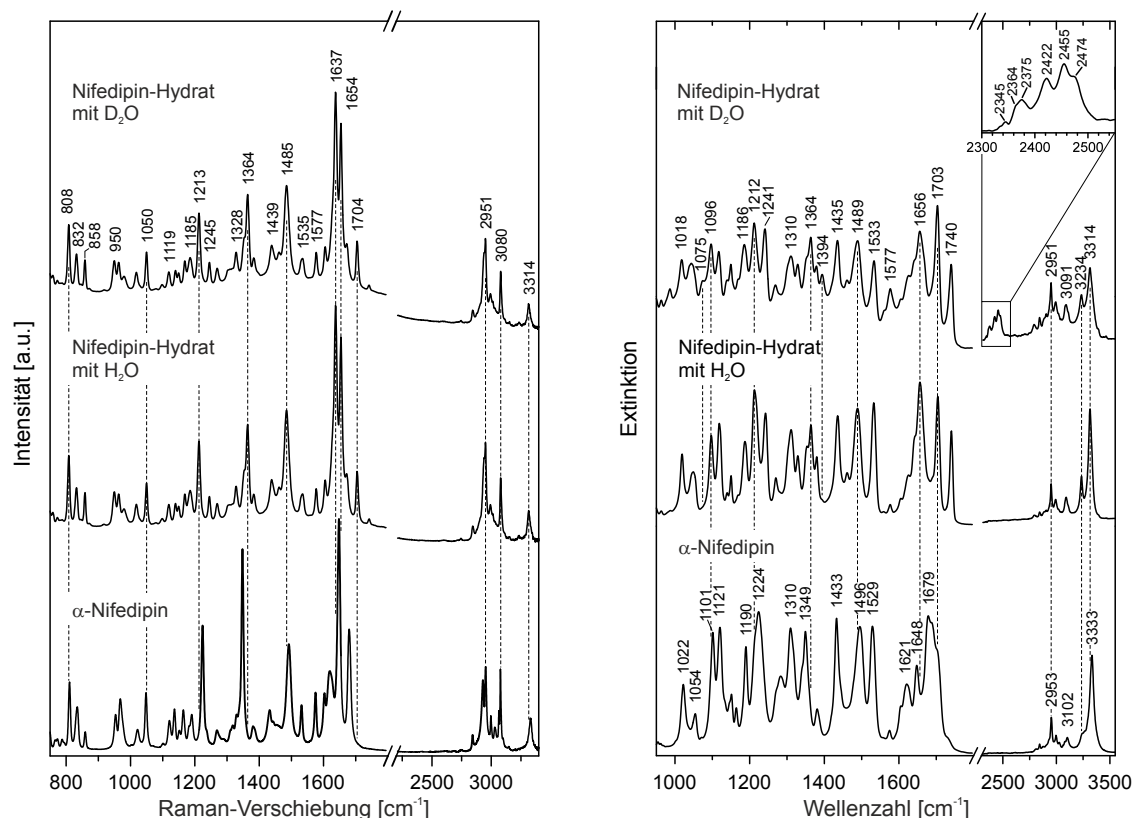


Abbildung 4.19: Raman-Spektren (links) und FTIR-Spektren (rechts) des Nifedipin-Hydrats mit H₂O bzw. D₂O direkt nach Herstellung auf den farblosen Kristallen des Solvatomorphs im Vergleich zum Spektrum der α -Form. Für das Extinktionsspektrum des Hydrats mit D₂O ist der Bereich 2350 cm⁻¹ bis 2500 cm⁻¹, in dem X-D-Schwingungen erkennbar sind, oben rechts zusätzlich vergrößert dargestellt. Die gestrichelten Linien dienen der besseren Vergleichbarkeit der Hauptcharakteristiken zur Unterscheidung zwischen den beiden kristallinen Formen. Raman-Spektren mit $\lambda = 785$ nm, $I = 6.4$ W/cm², 5×5 s.

Offensichtlich nimmt das Nifedipin-Molekül im Hydrat eine ähnliche molekulare Konformation ein wie in dem beschriebenen Polymorph „X“ und weist möglicherweise auch ähnliche intermolekulare Wechselwirkungen auf. Dies hätte gleichartige Molekülschwingungen zur Folge, sodass die Raman-Spektren sich ähneln. Es handelt sich jedoch nicht um die gleiche kristalline Nifedipin-Phase.

Das in der Kristallstruktur eingebaute Wasser des Nifedipin-Hydrats könnte zum einen aus den Lösungsmitteln stammen, da diese wie gekauft eingesetzt und nicht getrocknet wurden. Jedoch war die Reinheit der eingesetzten Lösungsmittel hoch (vgl. Abschnitt 3.1.2), so dass der größte Teil des Kristallwassers vermutlich aus der Umgebungsluft stammt. Die Experimente wurden unter der normalen Raumluft durchgeführt. Durch die Verdunstung der organischen Lösungsmittel mit hohem Dampfdruck könnte lokal eine Abkühlung der Probe auftreten, die groß genug ist, um die Kondensation von Wasser aus der Umgebungsluft zu begünstigen.

Um eindeutig die Banden des Wassers im Raman-Spektrum des Hydrates zuordnen zu können, die unter den Banden im Bereich von 2800 cm^{-1} bis 3400 cm^{-1} liegen sollten, wurde das Hydrat auch aus einer Ethylacetat-Lösung kristallisiert, die mit D_2O versetzt wurde. Die OD-Streckschwingungen liegen für die Flüssigkeit bei 2391 cm^{-1} und 2494 cm^{-1} (s. Anhang Abbildung A12, S.185). In diesem Bereich weist weder reines Nifedipin noch das Hydrat mit H_2O Raman-Signale auf. Die Banden der Streckschwingungen von H_2O sollten dafür fehlen, so dass sie dann über den Vergleich der beiden Raman-Spektren zuzuordnen sein sollten. Die Raman-Spektren der beiden Hydrate stimmen jedoch exakt miteinander überein (vgl. Abbildung 4.19, links). Weder die Banden des D_2O noch die von H_2O sind in den Spektren sichtbar. Dies liegt vermutlich am geringen Ramanstreuquerschnitt der beiden Moleküle bei Verwendung von sichtbarer Laserstrahlung zur Anregung der Ramanstreuung, so dass beide nur schwache Signale liefern, die hier nicht zu detektieren sind. Die vorhandenen Banden können also alle dem Nifedipinmolekül im Hydrat zugewiesen werden. Sowohl D_2O wie auch H_2O absorbieren jedoch im Infrarotbereich, so dass hier Infrarot-Absorptionsmessungen die Raman-Spektren ergänzen.

Abbildung 4.19 zeigt rechts die FTIR-Spektren der beiden Hydrate sowie des gekauften Feststoffes im Vergleich. Die Spektren der beiden Hydrate stimmen gut untereinander überein. Das FTIR-Spektrum des Feststoffes entspricht sehr gut dem Spektrum des α -Nifedipins nach Chan *et al.* [103]. Charakteristisch sind hierbei die Bande der NH-Streckschwingung bei 3333 cm^{-1} , die C=O-Streckschwingung bei 1679 cm^{-1} und die C-C-O-Deformationsschwingung der Estergruppen bei 1224 cm^{-1} sowie die symmetrische Streckschwingung der Nitrogruppe bei 1349 cm^{-1} . Die Spektren der beiden Hydrate sind durch eine Bande bei 3314 cm^{-1} (NH-Schwingung) sowie eine weitere Bande im Bereich von NH- und OH-Streckschwingungen bei 3234 cm^{-1} gekennzeichnet. Die Signale im Bereich der C=O-Gruppen liegen bei 1741 cm^{-1} und 1704 cm^{-1} . Die Bande bei 1657 cm^{-1} kann C=C-Streckschwingungen zugewiesen werden. Das Signal der symmetrischen Streckschwingung der Nitrogruppe liegt bei 1364 cm^{-1} , das der C-C-O-Deformationsschwingung bei 1213 cm^{-1} .

Im Bereich der Carbonylgruppenschwingungen im Extinktionsspektrum liegt die zweite intensive Bande mit 1741 cm^{-1} innerhalb der bekannten Nifedipin-Polymorphe vergleichsweise hoch. Hierbei handelt es sich um die Carbonylschwingung des Lösungsmittels Ethylacetat, aus dem die Kristalle gewonnen werden konnten. Auch die IR-Banden bei 1378 cm^{-1} , 1241 cm^{-1} sowie ein Beitrag zur der sehr breiten Bande bei 1043 cm^{-1} stammen vom Ethylacetat. Dass hier das Lösungsmittel einen Beitrag zum Extinktionsspektrum liefert, wird beim Vergleich der Raman-Spektren des Nifedipin-Hydrats kristallisiert aus unterschiedlichen Lösungsmitteln deutlich. Abbildung 4.20 zeigt Raman-Spektren des Nifedipin-Hydrats kristallisiert in Form von Sphärolithen aus amorphen Filmen, zu deren Herstellung verschiedene Lösungsmittel verwendet wurden. Von allen Lösungsmitteln lassen sich noch die jeweiligen intensivsten Raman-Banden im Spektrum des Hydrats finden. Die Banden vom Lösungsmittel Ethylacetat bei 1741 cm^{-1} fehlen in den Raman-Spektren des aus anderen organischen Lösungsmitteln kristallisierten Hydrats. Die charakteristischen Banden von Ethylacetat bei 1378 cm^{-1} , 1241 cm^{-1} und 1043 cm^{-1} sind im Raman-Spektrum, anders als im FTIR-Spektrum, nur relativ schwa-

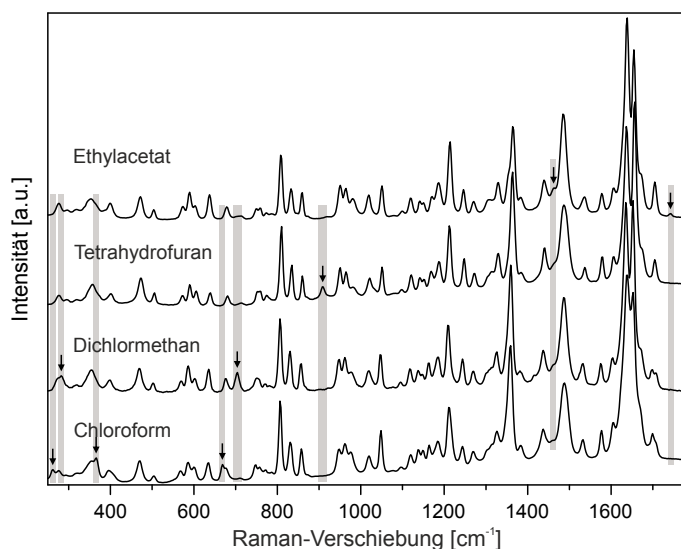


Abbildung 4.20: Raman-Spektren des Nifedipin-Hydrats kristallisiert aus dem amorphen Film auf Oberflächen unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel zu dessen Herstellung. Die Lösungsmittel sind über dem entsprechenden Spektrum angegeben. Die Pfeile kennzeichnen die erkennbaren Banden des Lösungsmittels im jeweiligen Spektrum. Raman-Spektren mit $\lambda = 633 \text{ nm}$, $I = 2.9 \times 10^4 \text{ W/cm}^2$, $5 \times 5 \text{ s}$.

che Banden, die unter den Banden des Nifedipins liegen und somit im Raman-Spektrum nicht gut differenzierbar sind (vgl. auch Raman-Spektrum von Ethylacetat im Anhang, Abbildung A7, S. 184).

Die Verschiebung der NH-Bande zu niedrigeren Wellenzahlen im FTIR-Spektrum des Hydrats in Abbildung 4.19 deutet auf eine stärkere intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der NH-Gruppe des Dihydropyridinringes und einem Carbonylsauerstoff des Esters eines zweiten Nifedipin-Moleküls hin als im α -Nifedipin. Dies wird durch einen geringeren N...O-Abstand in der Kristallstruktur von 2.96 \AA (Hydrat) im Vergleich zu 3.03 \AA (α -Nifedipin) und 3.04 \AA bzw. 3.09 \AA (β -Nifedipin) unterstützt (bestimmt aus Einkristallstrukturdaten, entnommen aus der Cambridge Structural Database). Die Bande bei 3234 cm^{-1} kann vermutlich der symmetrischen OH-Streckschwingung (ν_s) von Wasser zugeordnet werden. Die asymmetrische Schwingung (ν_{as}) müsste dann unter der Bande der NH-Schwingung bei 3314 cm^{-1} zu finden sein. Die Banden der symmetrischen bzw. asymmetrischen Streckschwingung von flüssigem H_2O liegen bei 3261 cm^{-1} bzw. 3351 cm^{-1} [215]. Das Hydrat mit schwerem Wasser weist die Bande bei 3234 cm^{-1} ebenso auf. Dies liegt daran, dass ein Teil des im Kristall eingebauten Wassers nach wie vor aus der Umgebungsluft stammt und nicht nur aus dem zugesetzten Wasser.

Im Spektrum des Hydrates mit D_2O sind deutlich weitere Banden im Bereich von 2350 cm^{-1} bis 2500 cm^{-1} zu erkennen, die sich X-D-Schwingungen zuordnen lassen (s. Abbildung 4.19). Im vergrößert dargestellten Bereich sind sechs verschiedene Banden zu sehen, die bei 2345 cm^{-1} , 2364 cm^{-1} , 2375 cm^{-1} , 2422 cm^{-1} , 2455 cm^{-1} und 2474 cm^{-1} liegen. Es könnte sich um die symmetrische bzw. asymmetrische Streckschwingung unterschiedlicher D_2O -Spezies handeln, d.h. an der Oberfläche der Kristalle adsorbierte Moleküle und zwei unterschiedlich eingebaute Moleküle innerhalb der Kristallstruktur, was zu leicht verschobenen Banden führen könnte. Die IR-Banden von D_2O in der Flüssigkeit liegen bei 2407 cm^{-1} (ν_s) und 2476 cm^{-1} (ν_{as}) [215]. Da Deuterium jedoch sehr schnell gegen Protium austauscht und die Kristallisation unter Umgebungsbedingun-

gen ohne Inertgas-Atmosphäre durchgeführt wurde, wäre auch die Anwesenheit weiterer deuterierter Moleküle eine mögliche Erklärung für die zahlreichen Banden. So könnte die Anwesenheit von HDO eine zusätzliche Bande in diesem Bereich erklären. Die OD-Bande von HDO liegt in der Flüssigkeit bei 2502 cm^{-1} , die der zugehörigen OH-Bande bei 3404 cm^{-1} [216–218]. Diese Vermutung wird gestützt durch die Anwesenheit zweier zusätzlicher Banden im Extinktionsspektrum des Hydrats mit schwerem Wasser im Fingerprintbereich bei 1075 cm^{-1} und 1394 cm^{-1} , bei denen im Spektrum mit H_2O keinerlei Banden erkennbar sind. Hierbei wird es sich entsprechend um die Deformationsschwingungen von D_2O (1075 cm^{-1}) bzw. HDO (1394 cm^{-1}) handeln. Diese liegen bei der jeweiligen reinen Flüssigkeit bei 1206 cm^{-1} [215] bzw. 1447 cm^{-1} [217].

Des Weiteren besitzt Nifedipin ein austauschbares Proton am Dihydropyridinring, was eine Bande einer N-D-Streckschwingung hervorrufen würde. Die Bande der Streckschwingung freier N-D-Gruppen liegt im Bereich von $2400\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$ [219], für ein substituiertes 1,4-Dihydropyridin wurde jedoch auch eine N-D-Streckschwingung bei 2250 cm^{-1} beobachtet [220]. Das Nifedipin-Hydrat wandelt sich innerhalb weniger Stunden in das α -Nifedipin um, in dessen IR-Spektrum sich dann immer noch eine N-D-Bande finden müsste. Im nächsten Abschnitt soll die Langzeitstabilität und die thermische Stabilität des Nifedipin-Hydrats ausführlicher charakterisiert werden.

Langzeitstabilität und thermische Stabilität des Nifedipin-Hydrats

In den Untersuchungen zur Kristallisation der Dünnschichten hatte sich bereits gezeigt, dass das Nifedipin-Hydrat nicht stabil ist und sich innerhalb eines Tages in die thermodynamisch stabile α -Modifikation umwandelt. Nun soll mit Raman-spektroskopischen Untersuchungen geklärt werden, wie schnell die Umwandlung in die α -Form erfolgt und ob intermediäre Phasen beobachtet werden können.

Aus einer mit Wasser versetzten Nifedipin-Lösung in Ethylacetat kristallisierte eine ausreichende Menge der kleinen, fahlgelben Kristalle. Diese wurden von gelben α -Nifedipin-Kristallen separiert und vorsichtig etwas zerkleinert, um für die Raman-Messungen ein möglichst homogenes Pulver zu erhalten. Detaillierte *In-situ*-Raman-Untersuchungen dieser frisch kristallisierten Nifedipin-Hydrat-Kristalle über mehrere Stunden bewiesen deutlich die metastabile Natur des Hydrats.

In Abbildung 4.22 sind in der linken Grafik die Spektren des pulverförmigen Nifedipin-Hydrats im Verlauf von 15 Stunden dargestellt. Diese zeigen deutlich die Umwandlung des Hydrates in α -Nifedipin ohne intermediäre Phasen zu durchlaufen. Die Umwandlung setzt bereits 30 Minuten nach Herstellung der Kristalle ein und schreitet schnell voran.

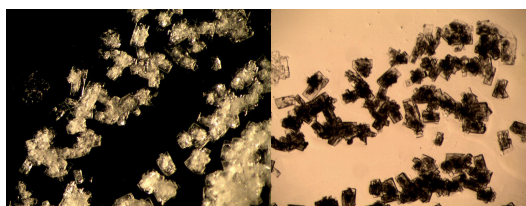


Abbildung 4.21: Lichtmikroskopbilder der Nifedipin-Hydrat-Kristalle mit Auflicht (links) und mit Durchlicht (rechts). Die Kristalle weisen eine Kantenlänge von $20 \times 70\text{ }\mu\text{m}$ bis zu $40 \times 130\text{ }\mu\text{m}$ auf, wobei das Verhältnis der Kantenlängen zueinander immer ähnlich ist: ~ 3.375 .

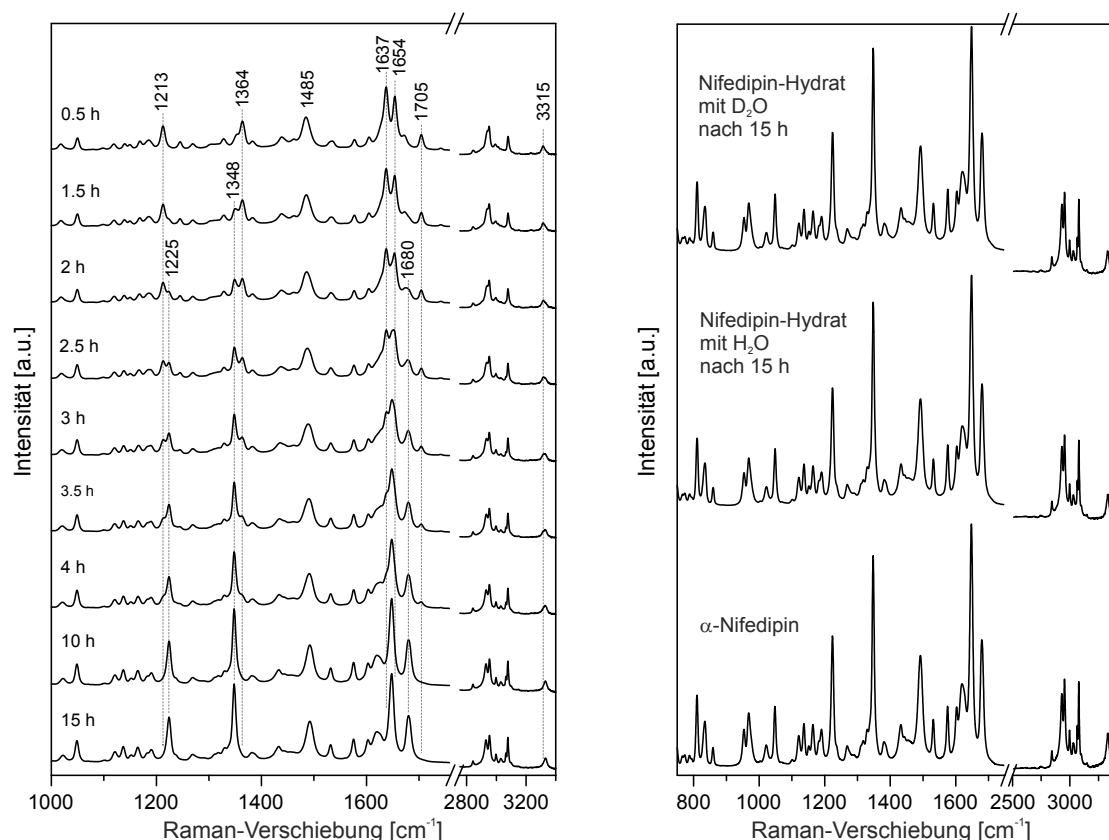


Abbildung 4.22: Raman-Spektren aufgezeichnet im Verlauf der Umwandlung des Nifedipin-Hydrats mit H₂O in die thermodynamisch stabile α-Form von Nifedipin (links), sowie die Raman-Spektren des Nifedipin-Hydrats mit D₂O und H₂O nach 15 Stunden bei 23,5 °C und 34,5 %RH im Vergleich zum gekauften α-Nifedipin (rechts). Die hervorgehobenen Banden markieren die Hauptcharakteristiken zur Unterscheidung zwischen den beiden kristallinen Formen. Raman-Spektren mit $\lambda = 785 \text{ nm}$, $I = 6.4 \text{ W/cm}^2$, $5 \times 5 \text{ s}$.

Das 30 Minuten nach der Bildung der Hydrat-Kristalle aufgezeichnete Spektrum zeigt noch deutlich die beschriebenen charakteristischen Banden des Nifedipin-Hydrats. Nach 1,5 Stunden sind bereits zusätzliche Banden bei 1225 cm^{-1} und 1349 cm^{-1} zu sehen, die der α-Form zugeordnet werden können. Im Spektrum nach zwei Stunden sind deutliche Änderungen in der relativen Intensität der Banden bei 1637 cm^{-1} und 1654 cm^{-1} zu beobachten, dabei weist letztere bereits eine Schulter zu kleineren Wellenzahlen auf. Ebenso ist neben der Bande bei 1364 cm^{-1} klar eine weitere bei 1349 cm^{-1} der symmetrischen Streckschwingung der NO₂-Gruppe im α-Nifedipin zu erkennen. Auch die Schwingung der Estergruppen im α-Nifedipin bei 1225 cm^{-1} zeichnet sich eindeutig neben der entsprechenden Bande des Hydrats bei 1213 cm^{-1} ab. Nach drei Stunden sind auch die Banden bei 1648 cm^{-1} und 1680 cm^{-1} deutlich ausgeprägt. Die Änderungen schreiten kontinuierlich fort, wobei die Banden des Hydrats kleiner werden und die der α-Form stetig an Intensität gewinnen. Nach vier Stunden sind die Signale des Hydrats kaum

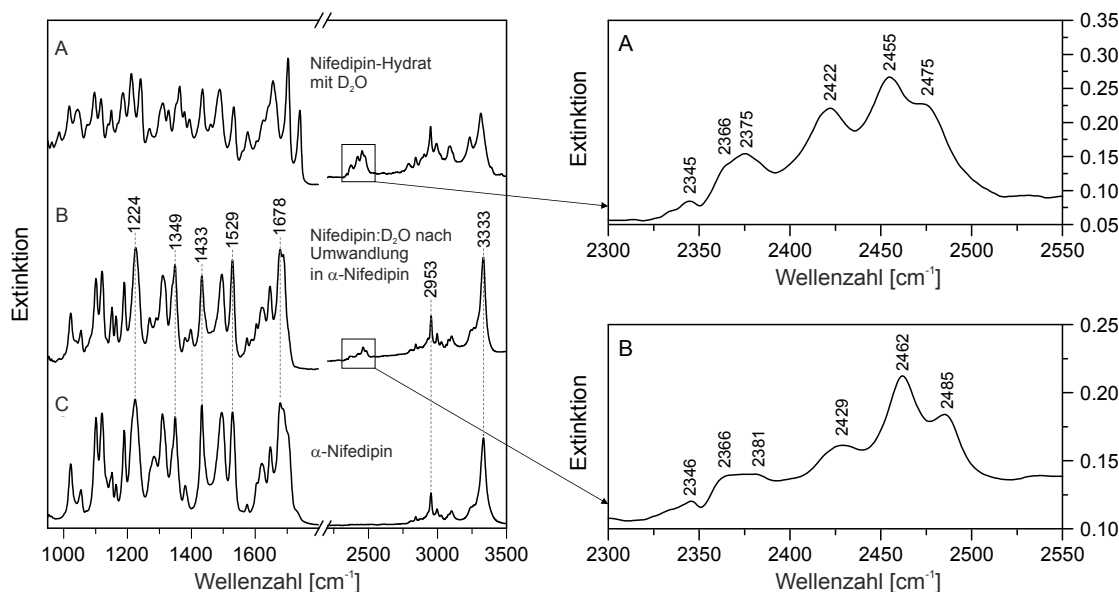


Abbildung 4.23: FTIR-Spektren des Nifedipin-Hydrats mit D₂O direkt nach der Herstellung (A), nach der Umwandlung in α-Nifedipin nach 36 Stunden in trockener Luft (B), sowie das Spektrum des reinen α-Nifedipins zum Vergleich (C). Der Bereich von 2300 bis 2550 cm⁻¹, in dem X-D-Schwingungen zu finden sind, ist für die Spektren A und B rechts vergrößert dargestellt.

noch erkennbar, das Spektrum wird von den Raman-Banden des α-Nifedipins dominiert. Anschließend können nur noch geringfügige, weitere Änderungen beobachtet werden. Die letzten Signale, wie z.B. das bei 1705 cm⁻¹ sind nach der vollständigen Konversion nach etwa zehn Stunden gänzlich verschwunden.

Sowohl das Nifedipin-Hydrat mit H₂O wie auch das mit D₂O waren typischerweise bis zu einem Zeitraum von einer Stunde stabil. Beide Hydrate setzten sich danach unter Abgabe des Wassers innerhalb von vier Stunden nahezu vollständig zum thermodynamisch stabilen α-Polymorph um. Die Experimente wurden bei Umgebungsbedingungen von 23.5 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 34.5 %RH durchgeführt. Bei einer höheren Luftfeuchtigkeit wäre das Hydrat möglicherweise länger stabil. Die Spektren der nach der Umwandlung vorliegenden α-Modifikation stimmten in allen Fällen exakt mit dem des gekauften α-Nifedipins überein (vgl. Abbildung 4.22, rechts). Aus diesem Grund können Schäden durch Lichteinwirkung oder andere Veränderungen des lichtempfindlichen Nifedipins während der Probenpräparation und der Phasenumwandlung ausgeschlossen werden.

Bei der Umwandlung des Nifedipin-Hydrats mit D₂O sollte überprüft werden, ob die beobachteten Banden im Bereich von 2350 cm⁻¹ bis 2500 cm⁻¹ auch nach der Umwandlung des Hydrates in α-Nifedipin noch im Spektrum sichtbar sind.

Im Spektrum A des frisch präparierten Hydrates mit D₂O in Abbildung 4.23 sind deutlich die sechs verschiedenen Banden im Bereich von 2350 cm⁻¹ bis 2500 cm⁻¹ zu sehen. Das nach 36 Stunden aufgezeichnete Spektrum der Kristalle weist die Absorptionsbanden des α-Nifedipins auf. Zusätzlich sind im Bereich der X-D-Schwingungen immer noch sechs

Banden erkennbar, die allerdings gegenüber dem Hydrat leichte Bandenverschiebungen aufweisen. Hier liegen die Banden bei 2346 cm^{-1} , 2366 cm^{-1} , 2381 cm^{-1} , 2429 cm^{-1} , 2462 cm^{-1} und 2486 cm^{-1} (s. Abbildung 4.23 Spektrum B). Die Wassermoleküle, die im Hydrat in der Kristallstruktur eingebaut sind, sollten eigentlich frei werden und an die Atmosphäre abgegeben werden. Erwartet wurde also nur das Spektrum des reinen α -Nifedipins ohne Banden im Bereich der X-D-Schwingungen bei $2350\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$. Sollte das austauschbare Proton am Dihydropyridinring des Nifedipin-Moleküls tatsächlich durch ein Deuterium ersetzt worden sein, sollte daraus lediglich eine Bande einer N-D-Schwingung resultieren. Zusätzlich sollte die Bande der NH-Schwingung bei 3314 cm^{-1} eine entsprechend geringere relative Intensität aufweisen, was jedoch nicht der Fall ist. Daher wird es sich bei den Banden im Bereich 2350 bis 2500 cm^{-1} wahrscheinlich um die Schwingungen von D_2O - und HDO -Molekülen handeln, die an der Oberfläche der α -Nifedipin-Kristalle adsorbiert sind. Im Bereich unterhalb von 2400 cm^{-1} sind keine deutlichen Bandenverschiebungen auszumachen. Die intensivsten drei Signale im Bereich von 2400 bis 2500 cm^{-1} weisen jedoch nach Zersetzung des Hydrats deutliche Verschiebungen zu höheren Wellenzahlen auf. Möglicherweise handelt es sich hier um die Banden der Moleküle des Kristallwassers im Nifedipin-Hydrat, welche nach der Umwandlung nur noch an der Oberfläche der Kristalle adsorbiert sind. Offensichtlich sind die Wassermoleküle so stark an den Nifedipin-Kristalliten adsorbiert, dass auch mehrstündige Lagerung in trockener Luft nicht zu deren Abgabe führt.

Im folgenden soll die thermische Stabilität des Nifedipin-Hydrats charakterisiert werden. Das Nifedipin-Hydrat wurde mit Differentialthermoanalyse und -gravimetrie gekoppelt mit Massenspektrometrie (DTA/TG-MS) charakterisiert, um das Temperaturverhalten sowie die Zersetzungstemperatur zu bestimmen und den Austritt von Wassermolekülen zu verfolgen. Abbildung 4.24 zeigt die DTA/TG-MS-Kurven des Nifedipin-Hydrats.

Der TG-Verlauf der Nifedipin-Hydrat-Kristalle zeigt drei Massenverluste von $\Delta m_1(28\text{--}43\text{ }^\circ\text{C}) = 0.34\text{ }\%$, $\Delta m_2(43\text{--}73\text{ }^\circ\text{C}) = 10.41\text{ }\%$ und $\Delta m_3(73\text{--}336\text{ }^\circ\text{C}) = 63.00\text{ }\%$. Der zweite Massenverlust Δm_2 fällt mit einem korrespondierenden endothermen DTA-Effekt in der DTA-Kurve bei $62\text{ }^\circ\text{C}$ zusammen. Die Ionenstrom(IC)-kurven zeigen hierbei Signale für die Fragmente mit den Massenzahlen $m/z = 18$ ($\text{H}_2^{16}\text{O}^+$), 44 (CO_2^+) und 61 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2^+$). Des Weiteren ist ein sehr intensives Signal bei $m/z = 43$ sichtbar (s. Abbildung 4.24), welches das Hauptsignal im Massenspektrum von reinem Ethylacetat für das Fragment (CH_3CO^+) darstellt. Der Massenverlust kann somit dem Freisetzen von Wasser wie auch einer größeren Menge Ethylacetat zugeordnet werden. Ein weiteres endothermes Signal bei $169\text{ }^\circ\text{C}$ kann dem Schmelzen der neuen Phase zugeschrieben werden. Dies liegt recht nahe am Schmelzpunkt von reinem α -Nifedipin bei $172\text{ }^\circ\text{C}$. Ab etwa $200\text{ }^\circ\text{C}$ setzt die exotherme Zersetzung des Nifedipin-Moleküls ein [221–223], was zu einem sehr breiten Signal im DTA-Verlauf wie auch dem großen Massenverlust Δm_3 führt. Im Tiegel verblieb ein dunkler Rückstand, so dass der Gesamtmassenverlust $73.75\text{ }\%$ beträgt. Die thermische Zersetzung ist durch starke Ionenstrom-Signale der aufgeführten Fragmente gekennzeichnet, im Falle von $m/z = 18$ und 44 mit deutlich erhöhter Intensität. Bei der Zersetzung werden H_2O und CO_2 frei. Diese sollten alle aus dem Nifedipin-Molekül

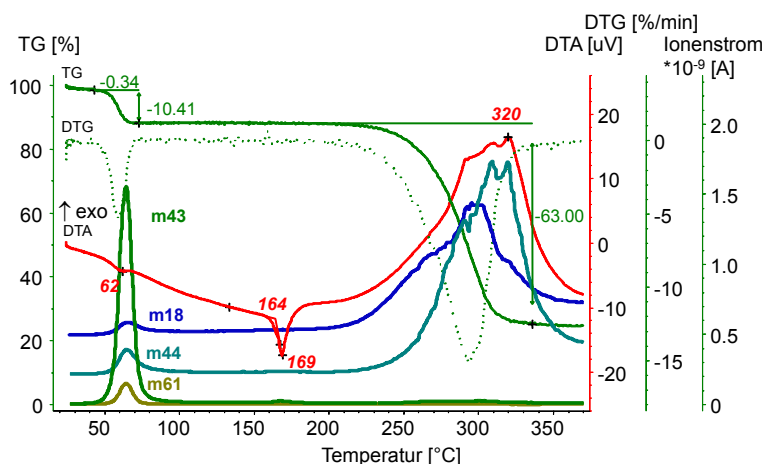


Abbildung 4.24: DTA/TG-MS-Kurven für Nifedipin · nH₂O in Luft mit den Ionenstromkurven für die Massenzahlen $m/z = 18$ (H₂¹⁶O⁺), 44 (CO₂⁺) sowie 43 (CH₃CO⁺) und 61 (C₂H₅O₂⁺) für Ethylacetat. Die Ionenstromkurven sind für bessere Lesbarkeit verschoben.

stammen, da an der Oberfläche adsorbierte und in der Kristallstruktur des Hydrates enthaltene H₂O-Moleküle schon deutlich früher bzw. bei dessen Zersetzung freigesetzt sein sollten.

Das Nifedipin-Hydrat ist also bis 62 °C thermisch stabil und zersetzt sich dann vermutlich zum α -Nifedipin. Die Umwandlung zur thermodynamisch stabilen Modifikation würde zu den Ergebnissen der Raman-Untersuchungen zur Langzeitstabilität des Hydrates passen. Bei der Zersetzung wird Wasser, aber auch Ethylacetat freigesetzt. Dies bestätigt die Ergebnisse der Untersuchung mit Schwingungsspektroskopie, die in den Spektren des Hydrates auch Lösungsmittelbanden nachgewiesen hatten. Das Lösungsmittel ist vermutlich an der Oberfläche der Kristalle adsorbiert und wird beim Austreten des Wassers mitgerissen.

Abbildung 4.25 zeigt die DTA/TG-MS-Kurven des Nifedipin-Hydrats mit D₂O. Ebenso wie beim TG-Verlauf des Hydrats mit H₂O sind drei Massenabnahmen von $m_1(25\text{--}47\text{ °C}) = 0.58\%$, $m_2(47\text{--}77\text{ °C}) = 10.60\%$, $m_3(77\text{--}350\text{ °C}) = 61.01\%$ erkennbar, wobei der zweite Masseverlust mit einem endothermen Signal in der DTA-Kurve bei 64 °C zusammenfällt. Das endotherme Signal am Schmelzpunkt der Probe liegt bei 168 °C. Die Zersetzung des Nifedipin-Moleküls beginnt auch hier bei etwa 200 °C. Der Gesamtmasseverlust betrug 72.19 %.

Die Zersetzungstemperatur für das Hydrat mit D₂O von 64 °C und auch der Masseverlust von etwa 11 % stimmen mit den Daten für das Hydrat mit H₂O überein. Die Ionenstromkurven zeigen beim ersten endothermen Signal im DTA-Verlauf Signale für die Massenzahlen $m/z = 18, 19, 20, 44$ und 43, was für die Abgabe von Wasser wie auch Ethylacetat spricht. Es gibt jedoch keine merklich höhere Intensität für $m/z = 20$, die für D₂O spräche, das schwache Signal ist vermutlich nur auf H₂¹⁸O⁺ zurückzuführen. Der Grund für die Abwesenheit von D₂O liegt wahrscheinlich im schnellen Austausch von ²H gegen ¹H. Hierfür spricht die erhöhte Intensität bei $m/z = 19$, daher gibt es vermutlich einen Beitrag von HDO. Stark ausgeprägt ist das Signal von H₂O bei $m/z = 18$.

Mit Beginn der Zersetzung des Nifedipin-Moleküls oberhalb von 200 °C zeigen die Ionenstromkurven sehr breite Signale und im Falle von $m/z = 18, 19$ und 44 mit deutlich

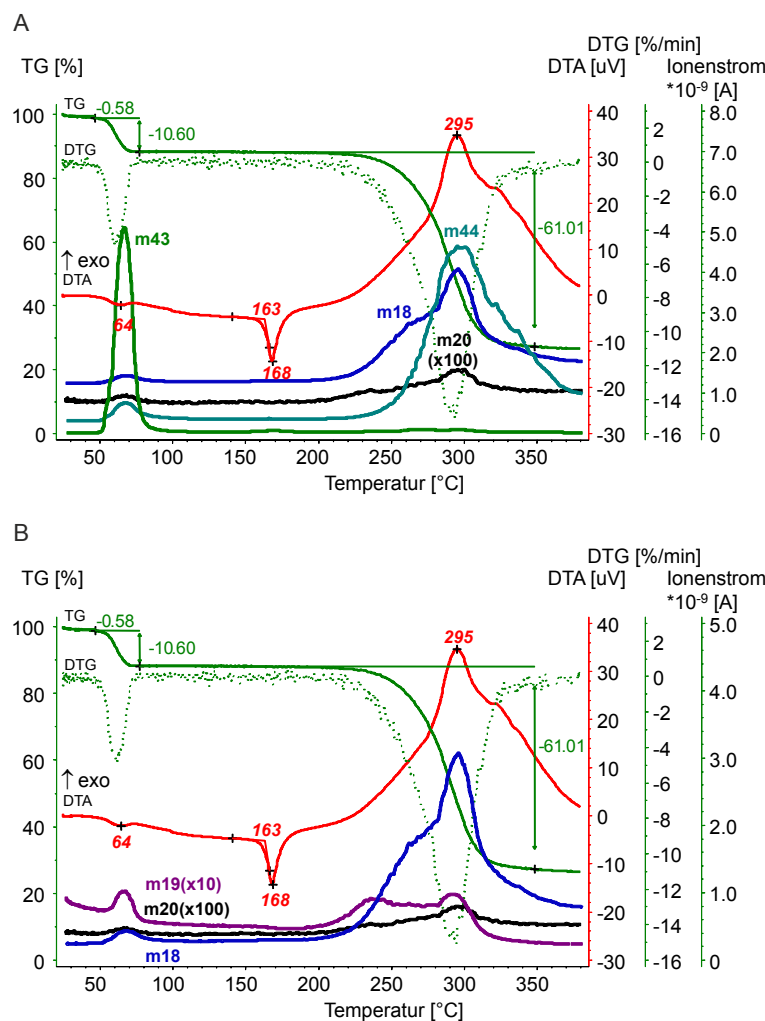


Abbildung 4.25: DTA/TG-MS-Kurven für Nifedipin · n D₂O in Luft mit den Ionenstrom(IC)-Kurven für die Massenzahlen $m/z = 18$ (H₂O⁺), 44 (CO₂⁺) und 43 (CH₃CO⁺) für Ethylacetat (A), sowie mit den Massenzahlen für H₂O und D₂O $m/z = 18$ (H₂¹⁶O⁺), 19 (HD¹⁶O⁺; H₃¹⁶O⁺), 20 (D₂O⁺, H₂¹⁸O⁺) (B). Die Ionenstromkurven sind für bessere Lesbarkeit verschoben.

erhöhter Intensität. Bei dieser thermischen Zersetzung werden H₂O, HDO und CO₂ frei. Die Anwesenheit eines Signals von HDO bei der Zersetzung oberhalb von 200 °C könnte auf eine Deuterierung des Nifedipin-Moleküls hinweisen. Die spektroskopischen Untersuchungen ergaben aber keine deutliche Signalabnahme für die NH-Schwingung, was der Fall sein müsste, wenn das Nifedipin in diesem Maß deuteriert worden wäre. Es könnte sich auch nur um stark adsorbierte Wassermoleküle an der Oberfläche der Nifedipin-Kristalle handeln, wie es in den Infrarotabsorptionsmessungen der Zersetzung der Nifedipin-Hydrat-Kristalle beobachtet werden konnte.

Das sehr intensive Signal von $m/z = 43$ bei der Zersetzung beider Hydrate ist einem Fragment von Ethylacetat zuzuordnen, welches im Massenspektrum des reinen Ethylacetats das Signal mit der höchsten Intensität liefert. Das Ethylacetat-Signal in der IC-Kurve ist ein scharf definierter Peak, was auf ein schlagartiges Freiwerden aufgrund einer Zersetzung hindeuten könnte. Wenn das Ethylacetat nur an der Oberfläche adsorbiert wäre, sollte das eigentlich ein deutlich breiteres, langsam abklingendes Signal geben. Der

gesamte Verlauf sieht eher nach einer Zersetzung aus, bei der viel Ethylacetat und wenig Wasser frei wird. Dies würde auf ein Solvatomorph hindeuten, in dem auch Ethylacetat in der Kristallstruktur enthalten ist.

Die Einkristallstrukturdaten belegen aber eindeutig, dass es sich nicht um einen Co-Kristall aus Nifedipin und Ethylacetat handelt. In der Kristallstruktur ist kein Ethylacetat enthalten, auch nicht unstöchiometrisch neben Wassermolekülen. Hinzukommt dass die gleiche Phase auch aus Lösungen in anderen Lösungsmitteln beobachtet wurde. Stets konnten hierbei die intensivsten Raman-Banden des Lösungsmittels in den Raman-Spektren des Hydrats beobachtet werden (vgl. Abbildung 4.20).

Die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen wie auch der Thermoanalysen weisen auf ein lösungsmittelhaltiges Nifedipin-Hydrat hin. Möglicherweise wechselwirken diese Lösungsmittel mit den Nifedipin-Hydrat-Kristallen in einer stabilisierenden Weise durch Adsorption an deren Oberfläche. Aus Lösungsmitteln, die keine derartige oder nicht so starke Wechselwirkung mit den Kristalle zeigen, tritt das Hydrat dann nicht oder eben seltener auf. Lösungsmittelfreies Nifedipin-Hydrat konnte nicht beobachtet werden. Somit handelt es sich bei dem Nifedipin-Hydrat wahrscheinlich um eine stark metastabile Kristallform, die nur durch Anwesenheit von Lösungsmittelmolekülen ausreichend stabilisiert wird, um für kurze Zeit existieren zu können.

Aus Lösungen in den Lösungsmitteln Dichlormethan, Chloroform und Tetrahydrofuran kristallisierte das Hydrat stets in Form von Sphärolithen in dünnen Filmen. Nur Ethylacetat als Lösungsmittel ergab das Hydrat in Form von ausgebildeten Kristallen. Diese Beobachtung könnte darauf hindeuten, dass Ethylacetat besonders stark an der Oberfläche der Nifedipin-Hydrat-Kristalle adsorbiert und dadurch wahrscheinlich die metastabile kristalline Phase in besonderem Maße stabilisiert. Möglicherweise werden bei der Zersetzung des Nifedipin-Hydrates unter Temperatureinwirkung die plättchenartigen Kristalle so schlagartig aufgebrochen, dass das an der Oberfläche adsorbierte Lösungsmittel mitgerissen wird und der DTA/TG-Verlauf daher so aussieht als käme das Ethylacetat aus dem Bulk und nicht von der Oberfläche. Die Präparation der Kristalle für die DTA/TG-Messungen Vorort erfolgte anders als im eigenen Labor nicht unter einem Abzug, der dafür sorgt, dass das leicht flüchtige organische Lösungsmittel schnell entfernt wird, daher könnte hier besonders viel Lösungsmittel in der Matrix verblieben sein und an den Kristallen haften.

Ethylacetat weist zusammen mit Tetrahydrofuran den Löslichkeitsparametern nach Hansen zufolge die größte Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen unter den Lösungsmitteln auf, in denen das Hydrat auftrat. Das Ethylacetatmolekül scheint bezüglich seiner intermolekularen Wechselwirkungsmöglichkeiten und der sterischen Raumbeanspruchung von den eingesetzten Lösungsmitteln am besten zur Stabilisation der hochgradig instabilen Nifedipin-Hydrat-Kristalle geeignet. Es passt eventuell genau zu einer der freiliegenden Netzebenen des Kristalls an der Kristalloberfläche und lagert sich dort an. Sowohl Ethylacetat wie auch Tetrahydrofuran weisen einen Wasserstoffakzeptor auf, der mit dem Nifedipin-Molekül Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden könnte. In Unterschied dazu sind Chloroform und Dichlormethan zwar polare Moleküle, weisen aber keine Wasserstoffbrückenwechselwirkungsfähigkeit auf. Das aus ihnen trotzdem auch das Hydrat beobachtet werden konnte, liegt möglicherweise an ei-

nem anderen Effekt. Beide Lösungsmittel weisen einen hohen Dampfdruck auf, so dass ihre Verdunstung eine stärkere Abkühlung der Probe zur Folge haben könnte und damit mehr Wassermoleküle aus der Umgebungsatmosphäre kondensieren. Somit stehen viele Wassermoleküle für die Bildung des Hydrats zur Verfügung, so dass dessen Bildung ermöglicht wird.

Zusammenfassung

Der Kristallisationsprozess der Substanz Nifedipin aus der amorphen Phase als Präkursor wurde untersucht. Aus Nifedipin-Lösungen in verschiedenen organischen Lösungsmitteln durch Verdunstung des Lösungsmittels hergestellte dünne Filme aus amorphen g-Nifedipin zeigten einen sehr schnellen Kristallisationsprozess. Dabei konnte über Lichtmikroskopie und Raman-Mikrospektroskopie der Kristallisationsweg über transiente kristalline Phasen hin zur thermodynamisch stabilen α -Modifikation *in situ* verfolgt und die kristallisierenden Phasen identifiziert werden. Bei diesem Kristallisationsprozess traten neben der amorphen Phase drei verschiedene kristalline Formen von Nifedipin auf, das β - und α -Polymorph sowie eine bisher in der Literatur nicht beschriebene Form, welche als das Nifedipin-Hydrat(1:2) identifiziert werden konnte.

Die Kristallwachstumsraten dieser Nifedipin-Filme lagen für den Temperaturbereich von 30 °C bis 60 °C zwischen 10^{-6} m s^{-1} und $2.5 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1}$. Dies sind bis zu vier Größenordnungen höhere Kristallisationsgeschwindigkeiten als sie für das rein durch Diffusion getriebene Kristallwachstum aus der amorphen, unterkühlten Schmelze in der Literatur berichtet sind. Die Wachstumsraten sind auch bis zu drei Größenordnungen höher als die der schnellen diffusionslosen GC-Mode im Bulk und des oberflächenverstärkten Kristallwachstums an der Oberfläche der unterkühlten Schmelze. Die Kristallwachstumsraten aus den Filmen weisen verglichen mit denen aus der Schmelze eine deutlich schwächer ausgeprägte Temperaturabhängigkeit auf. Das Nifedipin kristallisiert mit einer stark diffusionslosen Charakteristik.

Die molekularen Dynamiken in der unterkühlten Flüssigkeit wurden mit dielektrischer Spektroskopie charakterisiert. Sie zeigten ein primäres α -Relaxationssignal bei Temperaturen oberhalb des Glasübergangs sowie einen sekundären β -Relaxationsprozess bei Temperaturen unterhalb des Glasübergangs. Beide weisen eine deutlich ausgeprägte Temperaturabhängigkeit auf. Die *In-situ*-Verfolgung des Kristallisationsprozesses mit dielektrischer Spektroskopie ergab einen bimodalen Phasenübergang mit α -Nifedipin als Endprodukt, der sich einem zweistufigen Kristallisationsprozess zuordnen lässt. Die beiden Übergänge lassen sich nicht eindeutig diffusionslosem oder diffusionskontrolliertem Kristallwachstum zuordnen. Es war jedoch auch unterhalb des Glasübergangs Kristallisation der unterkühlten Flüssigkeit beobachtbar, was auf einen diffusionslosen Kristallisationsprozess hindeuten könnte.

Die Geschwindigkeit der Kristallisation wird nur geringfügig durch das Lösungsmittel, welches zur Herstellung des Films verwendet wurde, beeinflusst. Die Wahl des Lösungsmittels steuert aber den Kristallisationsverlauf und insbesondere die zuerst aus der amorphen Ausgangsphase kristallisierende Nifedipin-Form. Aus dem amorphen Film bildete sich als erste kristalline Phase entweder α -Nifedipin (Acetonitril, Dichlormethan),

β -Nifedipin (Aceton) oder das Nifedipin-Hydrat (Ethylacetat, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran). Das Lösungsmittel ordnet selektiv das zuerst gebildete kristalline Polymorph vor. Ein Kristallisationsmechanismus basierend auf Selbstassoziation und Vorordnung der Moleküle im frisch gebildeten amorphen Zustand wird vorgeschlagen. Ein vorgeordneter amorpher Zustand, durch die Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittelmolekülen und Nifedipin-Molekülen wie auch der Nifedipin-Moleküle untereinander bei Ausbildung des amorphen Films, könnte sowohl den lösungsmittelabhängigen Kristallisationsverlauf wie auch die extrem schnelle, diffusionslose Kristallisation erklären.

Das bisher in der Literatur nicht beschriebene Nifedipin-Hydrat konnte charakterisiert und dessen Struktur über Einkristallstrukturanalyse als das Wasser-Solvatomorph von Nifedipin (1:2) gelöst werden. Die Raman-Spektren wie auch die Infrarot-Extinktionsspektren des Hydrats unterscheiden sich nur in den charakteristischen Wellenzahlbereichen von den bisher bekannten Nifedipin-Polymorphen. Das Röntgendiffraktogramm der Form stimmt mit keinem der bisher in der Literatur beschriebenen Diffraktogramme überein. Das Solvatomorph ist metastabil. Bei Raumtemperatur ist es bis zu einer Stunde stabil und wandelt sich anschließend im Verlauf von 15 Stunden in das α -Polymorph von Nifedipin um. Unter Temperatureinwirkung zersetzt sich das Nifedipin-Hydrat bei 62°C–64°C unter Abgabe von Wasser wie auch Lösungsmittelmolekülen. Das Hydrat kristallisierte nur aus bestimmten Lösungsmitteln bevorzugt, wobei das Lösungsmittel noch an den Kristallen nachgewiesen werden konnte. Das Hydrat wird vermutlich durch die Adsorption von Lösungsmittelmolekülen an der Kristalloberfläche stabilisiert.

4.1.2 Kristallisationsprozess von Felodipin

Das Felodipin ist dem im vorigen Abschnitt untersuchten Nifedipin strukturell sehr ähnlich und weist das gleiche Grundgerüst auf (s. Abbildung 4.26), zeigt aber im Kristallisationsverhalten deutliche Unterschiede.

Im folgenden werden zunächst die molekularen Dynamiken in der amorphen Phase charakterisiert. Dann werden ab Seite 96 die Kristallisation aus dem amorphen Film untersucht und die Kristallwachstumsraten bestimmt. Die Charakterisierung der kristallisierenden Phasen erfolgt ab Seite 101. Nach der Diskussion der Ergebnisse zum Kristallwachstum von Felodipin aus der amorphen Phase ab Seite 105 folgt eine Zusammenfassung des gesamten Abschnitts (Seite 107).

Charakterisierung der molekularen Dynamiken in der amorphen Phase

Für ein besseres Verständnis des Kristallisationsverhaltens von Felodipin aus der amorphen Phase wurden die molekularen Dynamiken in der unterkühlten Flüssigkeit mit Hilfe von dielektrischer Spektroskopie charakterisiert.

Die dielektrischen Relaxationsspektren der tief unterkühlten Flüssigkeit von Felodipin leicht oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g sind in Abbildung 4.27A im Temperaturbereich von 318 K bis 345 K (45 °C bis 72 °C) dargestellt. Die Spektren der dielektrischen Suszeptibilität weisen die typischen Relaxationsmerkmale eines klassischen Glasbildners auf. So ist ein Hauptrelaxationssignal (α -Peak) sichtbar, welches durch die Reorientierung der Moleküle im angewandten Feld hervorgerufen wird. Das gesamte dielektrische Spektrum verschiebt sich mit zunehmender Temperatur ohne signifikante spektrale Änderungen zu höheren Frequenzen. Dabei bewegt sich das α -Relaxationssignal mit steigender Temperatur von einem Maximum von etwa 10^{-2} Hz bei 318 K (45 °C) zu höheren Frequenzen. Die dielektrischen Suszeptibilitätsspektren zeigen als Beitrag zum Hauptrelaxationssignal auf dessen Hochfrequenzseite eine auslaufende Flanke wie es für viele molekulare Glasbildner typisch ist [133]. Es ist kein weiteres Relaxationssignal eines sekundären β -Relaxationsprozesses in der Hochfrequenzflanke erkennbar, somit kann Felodipin als Typ A Glasbildner klassifiziert werden.

Aus der phänomenologischen Interpolation der dielektrischen Spektren lassen sich die temperaturabhängigen strukturellen Relaxationszeiten τ_α gewinnen (s. a. entsprechenden Abschnitt über Nifedipin auf S. 70) [206, 207]. Die in Abbildung 4.27B im Arrhenius-Plot gezeigten Relaxationszeiten stimmen gut mit in [42] berichteten Werten überein.

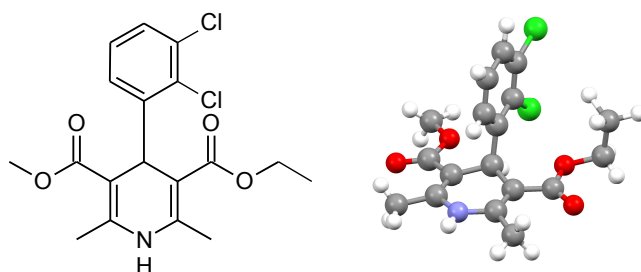


Abbildung 4.26: Struktur von Felodipin und molekulare Konformation im Polymorph I.

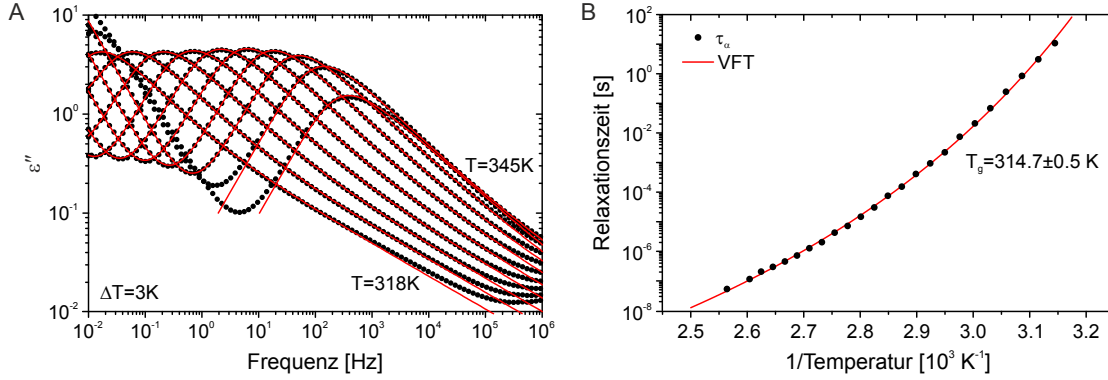


Abbildung 4.27: **A** Spektren der dielektrischen Suszeptibilität ϵ'' der dielektrisch aktiven amorphen Phase von Felodipin oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g bei den angegebenen Temperaturen (3 K-Schritte im Bereich von 318–345 K bzw. 45 °C bis 72 °C). Bei 342 K (69 °C) und 345 K (72 °C) ist eine geringfügige Abnahme der Signalamplitude aufgrund partieller Kristallisation der Probe oberhalb von T_g erkennbar. Die roten Linien geben die Interpolation mit einem phänomenologischen Modell wieder. **B** Korrespondierende Relaxationszeiten τ_α (Punkte) berechnet aus den Fit-Parametern sowie ihre Interpolation mit einer Vogel–Fulcher–Tammann-Gleichung.

Die Interpolation der nichtlinearen Temperaturabhängigkeit der ermittelten Relaxationszeiten mit einer Vogel-Fulcher-Tamman-Gleichung (VFT) erlaubt die Bestimmung der Glasübergangstemperatur T_g von Felodipin mit $T_g = T(\tau_\alpha = 100 \text{ s}) = 314.7 \text{ K} = 41.55 \text{ °C}$ (s. Formel 4.1 auf S. 71) [209–211].

Dielektrische Spektroskopie erlaubt auch die zeitaufgelöste Untersuchung des Bulkübergangs von der hochviskosen, dielektrisch aktiven unterkühlten Flüssigkeit zu einer kristallinen Phase, da letztere nur ein sehr schwaches dielektrisches Signal aufweist. Bei einer konstanten Temperatur kann der Kristallisationsprozess verfolgt werden, in dem die dielektrischen Spektren in konstanten Zeitintervallen wiederholt gemessen werden (vgl. auch ausführlicheren Abschnitt zur dielektrischen Spektroskopie an Nifedipin ab S. 70).

Abbildung 4.28A zeigt die Spektren der dielektrischen Suszeptibilität der unterkühlten Flüssigkeit bei 378 K (105 °C) mit einem Zeitintervall von einer Stunde zwischen den Frequenzscans. Die Spektren zeigen einen konstanten Verlust an Signalintensität, der auf die fortschreitende Transformation der dielektrisch aktiven Flüssigkeit in eine dielektrisch inaktive kristalline Phase zurückzuführen ist. Die Daten wurden mit einem Cole-Davidson-Fit inklusive der Leitfähigkeit und dem Untergrund interpoliert [206, 207]. Bei 378 K (105 °C) betrug die Zeit für die gesamte Transformation rund 10^5 s .

Der Phasenübergang wurde zeitaufgelöst in wiederholten Experimenten bei verschiedenen Temperaturen beobachtet. Die Zeitabhängigkeit der jeweiligen Amplitude des Hauptrelaxationssignals ist in Abbildung 4.28B dargestellt. Die Amplitude ist proportional zum Anteil an untransformierter Flüssigkeit. Die normierten Abklingkurven repräsentieren die Transformationszeit τ_{tr} des Bulks vom amorphen Präkursor in eine kristalline Phase.

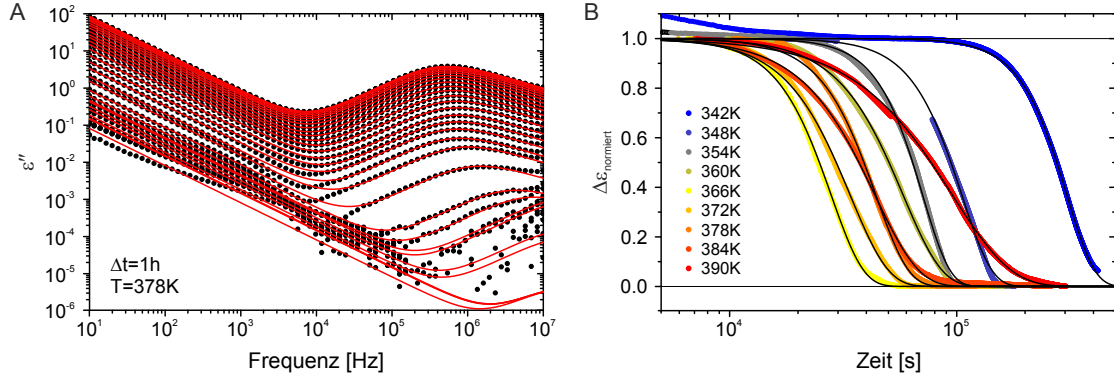


Abbildung 4.28: **A** Dielektrische Spektren von Felodipin bei 378 K (105 °C) zu verschiedenen Messzeitpunkten. Das Zeitintervall zwischen zwei Frequenzscans beträgt eine Stunde. **B** Spektrale Amplitude bei konstanter Temperatur von 378 K (105 °C) und Frequenz. Die Daten wurden mit einer Avrami-Gleichung interpoliert.

Die Graphen zeigen eine variierende Induktionszeit, während der die Amplitude nahezu konstant bleibt, bevor eine Abnahme in der Signalintensität wahrnehmbar ist. Diese Induktionszeit gibt das Zeitintervall wieder, bis Nukleation im Bulkmaterial auftritt und von kontinuierlichem Kristallwachstum gefolgt wird. Dieses Zeitintervall scheint mit der Temperatur verknüpft zu sein. Die niedrigste Temperatur von 342 K (69 °C) weist die längste Induktionszeit von 7×10^4 s auf. Mit zunehmender Temperatur verkürzt sich die Induktionszeit bis zu einem Minimum von 6×10^3 s bei 366 K (93 °C). Weitere Anhebung der Temperatur resultiert wieder in geringfügig längeren Intervallen bis die Kristallisation eintritt.

Die Kinetik der Kristallisation lässt sich mit einer Avrami-Abnahme beschreiben [192] und daraus die Zeitkonstante τ_{tr} des Phasenübergangs sowie der jeweilige Exponent n der Kristallisation berechnen (s. Formel 4.2 auf S. 72). Die bestimmte Umwandlungszeit nimmt mit steigender Temperatur bis zu einem Minimum bei 366 K (93 °C) ab. Weitere Temperaturerhöhung führt zu einer wieder zunehmenden Übergangszeit. Die Abklingkurven können mit einem mittleren Geometriefaktor von $n = 2.5$ beschrieben werden.

Die Avrami-Bulktransformationszeit τ_{tr} ist mit der linearen Kristallwachstumsrate u verknüpft (s. Formel 4.3). Dabei wird angenommen, dass die thermische Nukleationsrate bei konstanter Temperatur unabhängig von der Zeit und der Clustergröße ist.

$$u \propto \tau_{tr}^{-\frac{n}{n-1}} \quad (4.3)$$

Für einen diffusionskontrollierten Kristallwachstumsmechanismus sollte die lineare Kristallwachstumsgeschwindigkeit proportional zum Diffusionskoeffizienten D sein. Der Diffusionskoeffizient ist von der Viskosität η entkoppelt [224] und proportional zu τ_α , die wiederum mit τ_{tr} verknüpft ist (s. Gleichungen 4.4 und 4.5). Diffusionskontrolliertes Kristallwachstum führt zu Exponenten $\xi \leq 1$, was für die Kristallisation verschiedener molekularer Systeme aus der unterkühlten Flüssigkeit gezeigt werden konnte [63].

$$D \propto \eta^{-\xi} \propto \tau_{\alpha}^{-\xi} \quad (4.4)$$

$$u \propto D \propto \tau_{tr}^{\frac{-n}{n-1}} \propto \tau_{\alpha}^{-\xi} \quad (4.5)$$

Für die diffusionslose Kristallisationsmode, die GC-Mode (vgl. Kapitel 2.1.1), konnten Exponenten ξ im Bereich von 10^3 ermittelt werden [22]. Für die Kristallisation von Felodipin ergeben sich Werte von $\xi \leq 1$, so dass sich der Schluss ziehen lässt, dass die Kristallisation von Felodipin im Bulk diffusionskontrolliert erfolgt. Alle wiederholten Messungen der dielektrischen Suszeptibilität wiesen eine diffusionskontrollierte Kristallisationskinetik des unterkühlten Felodipins im Bulk auf.

Das Verhalten der unterkühlten Schmelze im Temperaturverlauf wurde auch mit thermoanalytischen Methoden untersucht. Der in Abbildung 4.29 dargestellte DTA-Verlauf mit einer Heizrate von 5 K/min für die unterkühlte Schmelze zeigt ein einziges Signal bei 48 °C (321 K). Dieses kann dem Glasübergang der unterkühlten Schmelze von Felodipin zugeordnet werden. Das Fehlen weiterer Signale deutet darauf hin, dass keinerlei Kristallisation oder andere Phasenübergänge stattfinden. Aufgrund der fehlenden Kristallinität der Probe ist auch kein Schmelzübergang ersichtlich. Die Probe geht von der erstarrten, unterkühlten Phase, dem Glas, in die Flüssigkeit über. Auch deutlich langsamere Heizraten von 3 K/min führten zu keinem anderen Ergebnis, ebenso halbstündiges Tempern beim Glasübergang von 48 °C (321 K) und anschließenden Fortsetzen des Temperaturprogramms ergaben keine Signale von Phasenübergängen.

Die DTG-Verläufe wiesen keinerlei Massenverlust der Probe im Temperaturverlauf auf, d.h. es findet keine Sublimation und keine Freisetzung von eventuell adsorbierten Molekülen, z.B. Lösungsmittelmolekülen aus dem Herstellungsprozess, statt. Aus diesem Grund weist auch die massenspektrometrische Analyse der gasförmigen Komponenten keinerlei Signale auf und wird daher hier nicht gezeigt. Das Gleiche gilt auch für den DTG-Verlauf. Der in Abbildung 4.29 zum Vergleich gezeigte DTA-Verlauf für die reine kristalline Substanz weist ein endothermes Signal bei 146 °C (419 K) auf, das dem Schmelzpunkt der Form I zugeordnet werden kann. Weitere Signale von Phasenübergängen sind nicht detektierbar, was mit der Identifizierung der Form I als thermodynamisch stabilste Form von Felodipin übereinstimmt.

Die thermoanalytischen Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse der dielektrischen Spektroskopie zur Eigenschaft der unterkühlten Flüssigkeit, erst nach längeren Induktionszeiten von

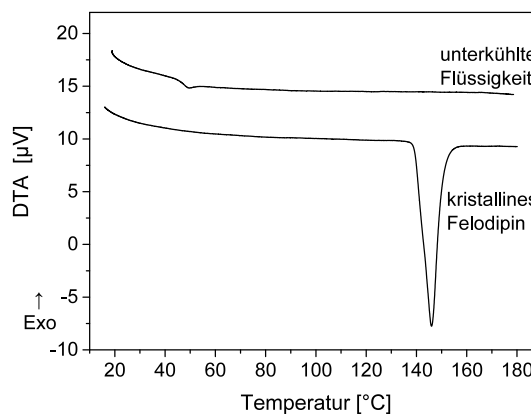


Abbildung 4.29: DTA-Verlauf der unterkühlten Flüssigkeit von Felodipin und von kristallinem Felodipin (Heizrate 5 K/min).

mehreren Stunden bei Temperaturen oberhalb des Glasübergangs zu kristallisieren. Die unterkühlte Flüssigkeit von Felodipin weist offensichtlich eine sehr geringe Keimbildungsrate auf.

Kristallwachstumsrate aus amorphen Filmen

Um das Wachstum der Felodipin-Kristalle aus dem amorphen Präkursor mittels Lichtmikroskopie verfolgen zu können, wurden amorphe Felodipin-Filme auf Glasobjektträgern über zwei verschiedene Methoden hergestellt. Die Herstellung von Filmen der unterkühlten Flüssigkeit von Felodipin erfolgte aus dem aufgeschmolzenen Material. Beim Abkühlen wurde die viskose unterkühlte Schmelze mit einem getemperten Filmziehrahmen gerakelt, um eine definierte Schichtdicke zu erhalten. Die resultierenden glasartigen Filme der unterkühlten Schmelze wiesen Schichtdicken von ungefähr 60 µm auf und werden als amorphe Filme aus der Schmelze (AFS) bezeichnet. Amorphe Felodipin-Filme wurden ebenso analog der in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Nifedipin-Filme durch Verdunstung eines Tropfens einer Felodipin-Lösung in Aceton hergestellt. Eine schematische Darstellung der Probenherstellung findet sich für das Nifedipin in Abbildung 4.1 auf S. 55. Nach vollständiger Verdunstung des organischen Lösungsmittels verblieb ein Film aus amorphem Felodipin auf dem Glasobjektträger, was als amorpher Film aus der Lösung (AFL) bezeichnet werden soll.

Bei den Filmen aus der Schmelze (AFS) konnte keine Kristallisation bei Temperaturen unterhalb der Glasübergangstemperatur von 41.55 °C (314.7 K) beobachtet werden. Keimbildung gefolgt von Kristallwachstum trat erst bei Temperaturen über dem Glasübergang auf. Die Filme begannen selbst bei den erhöhten Temperaturen jedoch erst nach Induktionszeiten von mehreren Stunden bis hin zu Tagen zu kristallisieren. Dabei verkürzte sich die Induktionszeit mit steigender Temperatur. Schnelle Temperaturdurchläufe mit Heizraten von 5 K/min von Raumtemperatur bis zum Schmelzpunkt der Substanz bei 145 °C (418 K) zeigten in keinem Fall Kristallisation. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der thermoanalytischen Untersuchung der unterkühlten Schmelze.

Ausgehend von zufällig über den gesamten amorphen Film verteilten Keimen schritt das Kristallwachstum mit sphärolithischer Morphologie durch den ganzen Film voran. Bei konstanter Temperatur war die Geschwindigkeit des Fortschritts der Kristallisationsfront in den amorphen Film zeitunabhängig. Die Kristallwachstumsrate wurde aus dem Fortschritt der Wachstumsfront in Mikroskopbildern bestimmt, die während des Kristallwachstums aufgenommen wurden. Die gemessenen Kristallwachstumsraten beschleunigen mit zunehmender Temperatur im Bereich von $0.36 \times 10^{-8} - 13 \times 10^{-8} \text{ m s}^{-1}$. Die Daten der AFS sind in Abbildung 4.32 im Vergleich zu den Daten der AFL gezeigt.

Auch für die amorphen Felodipin-Filme, die durch Verdunstung aus Tropfen einer Felodipin-Lösung in Aceton hergestellt wurden (AFL), wurde die Kristallwachstumsrate untersucht. Nach der vollständigen Verdunstung des Lösungsmittels verblieb ein glasartiger Felodipin-Film auf der Glasoberfläche. Die Filme weisen Schichtdicken zwischen 27 µm bis 65 µm auf. Der amorphe Film begann nach einer Induktionszeit von wenigen Minuten bis zu einer halben Stunde zu kristallisieren. Ausgehend von zufällig über das amorphe Material verteilten Keimen erfolgte die Kristallisation mit sphärolithischer

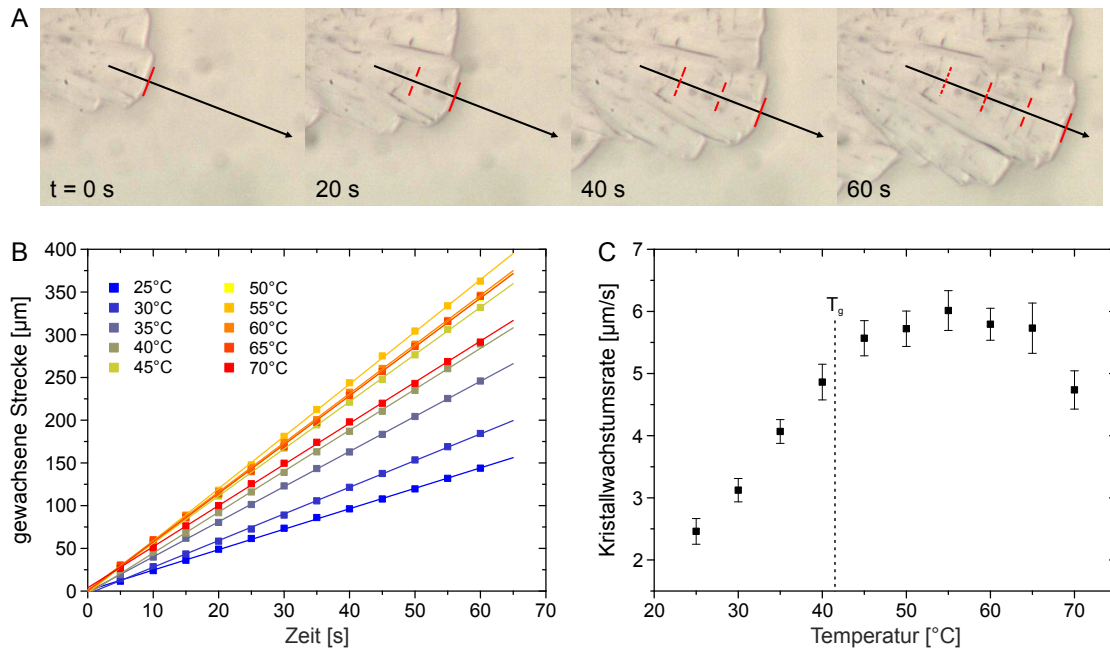


Abbildung 4.30: **A** Lichtmikroskopbilder der Kristallisation einer amorphen Felodipin-Dünnschicht bei 30 °C (303 K). Die schwarzen Pfeile verdeutlichen die Wuchsrichtung. Die jeweilige Position der Kristallisationsfront in den Bildern ist mit einer roten Linie gekennzeichnet. Die Kristallwachstumsrate wurde aus der zwischen zwei Bildern zurückgelegten Strecke der Kristallisationsfront bestimmt. **B** Gewachsene Strecke einer ausgewählten Kristallisationsfront während der fortschreitenden Kristallisation bestimmt aus mehreren Bildern für jede angegebene Temperatur. **C** Mittlere Kristallwachstumsrate der ausgewählten Kristallisationsfront in Abhängigkeit von der Temperatur, gezeigt mit der jeweiligen Standardabweichung.

Morphologie durch den Film, bis der gesamte Film kristallin war. Dies deckt sich mit den Beobachtungen für das Nifedipin (s. Abschnitt 4.1.1). Bei konstanter Temperatur erfolgt das Kristallwachstum mit konstanter Geschwindigkeit. Die Wachstumsrate ist also zeitunabhängig.

Das Kristallwachstum wurde mit Lichtmikroskopie verfolgt. Die wachsenden Keime grenzen sich deutlich vom amorphen Material ab. Im Material sind fortschreitende, räumlich ausgedehnte, scharf definierte Kristallisationsfronten erkennbar. Daher kann eine zuverlässige Bestimmung der Wachstumsraten anhand von Mikroskopbildern erfolgen. Dazu wurden Bilder in definierten Zeitintervallen aufgenommen und jeweils zwischen zwei Bildern die darin zurückgelegte Distanz der Position der Kristallisationsfront ausgemessen wie es in den Bildern in Abbildung 4.30A anhand der roten Linien verdeutlicht ist. Die dort dargestellte Kristallisationsfront bewegt sich bei 30 °C (303 K) mit einer Geschwindigkeit von $(4.03 \pm 0.24) \mu\text{m s}^{-1}$ in die amorphe Phase hinein.

Die Kristallwachstumsrate wurde im Temperaturbereich von Raumtemperatur (25 °C) bis 70 °C in 5 °C Intervallen bestimmt (298 K bis 343 K). Bei jeder Temperatur wurde die Kristallwachstumsrate aus dem Fortschritt der Kristallisationsfront in den Mikroskop-

4 Ergebnisse und Diskussion

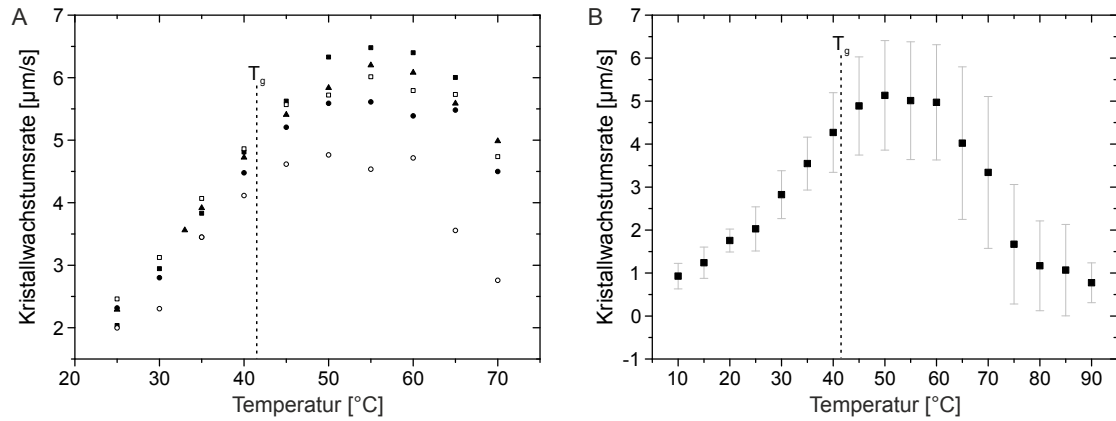


Abbildung 4.31: **A** Kristallwachstumsraten ausgewählter Felodipin-Filme im Temperaturbereich von 25 $^{\circ}\text{C}$ bis 75 $^{\circ}\text{C}$ (298 K bis 348 K). Die Fehlerbalken der Standardabweichung sind für eine bessere Übersichtlichkeit weggelassen. **B** Mittlere Kristallisationsgeschwindigkeit aller untersuchten Filme im Temperaturbereich von 10 $^{\circ}\text{C}$ bis 90 $^{\circ}\text{C}$ (283 K bis 363 K) mit der jeweiligen Standardabweichung.

bildern bestimmt wie es in den Mikroskopbildern in Abbildung 4.30A zu sehen ist. In jedem Experiment wurde das Wachstum nur eines wachsenden Keimes über den ausgewählten Temperaturbereich beobachtet. Abbildung 4.30B zeigt die gemessene gewachsene Strecke einer Kristallisationsfront im Verlauf der Zeit ausgehend von einem willkürlich ausgewählten Startbild. Aus der gemessenen Distanz und dem bekannten Zeitintervall zwischen den aufgenommenen Bildern wurde die Kristallwachstumsrate bestimmt. Abbildung 4.30C zeigt die Kristallwachstumsrate eines Keims im Bereich von 25 $^{\circ}\text{C}$ bis 70 $^{\circ}\text{C}$ (298 K bis 343 K) mit ihrer Standardabweichung in Form von Fehlerbalken. Die Kristallwachstumsrate weist eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit auf (vgl. Abbildung 4.30B und 4.30C). Bei Raumtemperatur liegt die Kristallwachstumsrate typischerweise im Bereich von $2\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ bis $4\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$. In dem in Abbildung 4.30C zugrundeliegenden Experiment betrug die Wachstumsgeschwindigkeit $2.46\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ bei 25 $^{\circ}\text{C}$ (298 K). Mit zunehmender Temperatur steigt die Kristallwachstumsrate der Probe kontinuierlich bis auf ein Maximum von $6.01\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ bei 55 $^{\circ}\text{C}$ (328 K). Bei weiterer Temperaturerhöhung nimmt die Kristallisationsgeschwindigkeit wieder ab.

Alle untersuchten Proben wiesen den beschriebenen Temperaturverlauf mit einem Maximum zwischen 50 $^{\circ}\text{C}$ und 55 $^{\circ}\text{C}$ (323 K bis 328 K) auf. Dabei liegen die Kristallwachstumsraten der Proben im Temperaturbereich unterhalb des Glasübergangs für eine Temperatur relativ nahe zusammen und unterschieden sich in der jeweiligen Kristallisationsrate um maximal $1\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$, wie es anhand von fünf ausgewählten Proben in Abbildung 4.31A gezeigt ist. Oberhalb des Glasübergangs weisen die Proben größere Unterschiede in den Kristallwachstumsraten auf, wobei der generelle Verlauf mit einem Maximum zwischen 50 $^{\circ}\text{C}$ und 55 $^{\circ}\text{C}$ bzw. 323 K und 328 K aber der gleiche ist. Die Ausprägung des Maximums variiert in der Höhe, so sind bei Temperaturen oberhalb von T_g Unterschiede von fast $3\text{ }\mu\text{m s}^{-1}$ in den Kristallwachstumsraten der verschiedenen Proben feststellbar.

Eine mögliche Erklärung könnte in einer unterschiedlichen Schichtdicke liegen. Die Schichtdicke der Proben lässt sich aus der Fläche, die mit amorphem Felodipin bedeckt ist, dem aufpipettierten Tropfenvolumen, der Konzentration der eingesetzten Felodipin-Lösung und der Dichte von Felodipin abschätzen. Die bedeckte Fläche wurde aus Mikroskopbildern des gesamten Tropfens ausgemessen. Für die Dichte von amorphem Felodipin wurde als Näherung die Dichte von kristallinem Felodipin von 1.416 g cm^{-3} [83] angenommen. In Tabelle 4.3 sind die Kristallwachstumsraten und die abgeschätzten Schichtdicken der in Abbildung

4.31A gezeigten Proben angegeben. Die Kristallisationsgeschwindigkeit nimmt in der Reihenfolge der Proben $a > b > c > d > e$ ab. Die kleinste Schichtdicke weist Probe d auf, welche die zweitkleinste Kristallisationsgeschwindigkeit vorweist. Eine nahezu gleiche Schichtdicke hat jedoch auch Probe a, welche die größte Kristallisationsgeschwindigkeit zeigt. Die Proben b, c und e haben deutlich größere Schichtdicken, ihre Kristallisationsgeschwindigkeiten liegen aber im gleichen Bereich wie die von Proben a und d. Bezogen auf die Schichtdicke ergibt sich bei den Proben die Reihenfolge $c > b > e > a > d$. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Schichtdicke und der Kristallisationsgeschwindigkeit lässt sich hier also nicht feststellen. Bei jeder der in Abbildung 4.31A gezeigten Kristallwachstumsraten handelt es sich um die Kristallisationsgeschwindigkeit eines einzelnen Kristallisationskeims, der mit einer bestimmten Orientierung auf der Glasoberfläche wächst. Die stärkere Varianz in der Kristallwachstumsrate bei Temperaturen oberhalb des Glasübergangs könnte auch nur von einer natürlichen Streuung im Kristallwachstum einzelner Kristallisationskeime verursacht werden. Aus den Kristallwachstumsraten aller charakterisierten Filme wurde die mittlere Kristallisationsgeschwindigkeit von Felodipin aus dem amorphen Film bestimmt. Dabei wurde der Temperaturbereich auf 10°C bis 90°C ausgeweitet (283 K bis 363 K). Der in Abbildung 4.31B dargestellte Temperaturverlauf zeigt die Daten zusammen mit der jeweiligen Standardabweichung und lässt deutlich die Temperaturabhängigkeit der Kristallwachstumsrate erkennen. Das Maximum liegt mit 50°C (323 K) leicht oberhalb der Glasübergangstemperatur von Felodipin bei 41.55°C (314.7 K). Bei höheren Temperaturen nimmt die Kristallisationsgeschwindigkeit wieder ab.

Diese Beobachtung korreliert mit der höheren molekularen Mobilität bei zunehmender Temperatur und dem konkurrierenden Prozess des Phasenübergangs in den flüssigen Zustand bei Temperaturen nahe der Verflüssigungstemperatur von amorphem Felodipin. Bei Temperaturen um 90°C (363 K) wird das noch vorhandene amorphe Felodipin weich und fluide. Weiteres Kristallwachstum konnte nicht beobachtet werden, da das noch verbliebene amorphe Material aufgrund seiner Fluidität und Oberflächenspannung sich verflüssigte, von den wachsenden Kristallen zurückzog und in kleinen Tröpfchen sammelte. Die Verflüssigung wird nicht durch die Herstellungsmethode des Films aus

Tabelle 4.3: Kristallwachstumsrate u bei 55°C (328 K) und abgeschätzte Schichtdicken d der in Abbildung 4.31B dargestellten Felodipin-Filme a–e mit den angegebenen Symbolen.

Probe	Symbol	u [$\mu\text{m/s}$]	d [μm]
a	■	6.5	28.1
b	▲	6.2	55.2
c	□	6.0	65.3
d	●	5.6	27.5
e	○	4.5	40.5

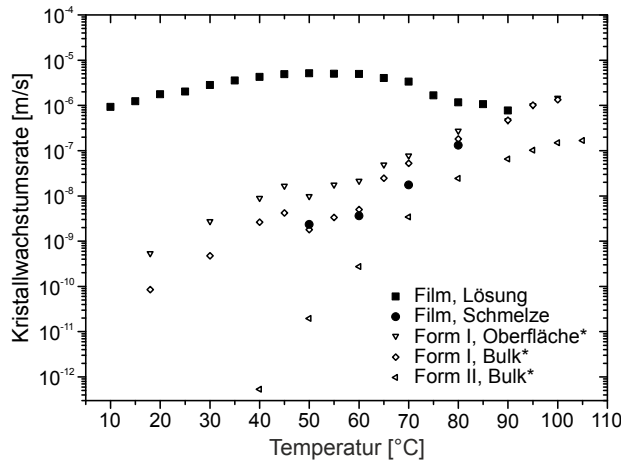


Abbildung 4.32: Kristallwachstumsraten der Felodipin-Filme aus der Lösung und aus der Schmelze (geschlossene Symbole) im Vergleich zu den von Kestur *et al.* [25] publizierten Daten (gekennzeichnet mit *) für das Wachstum von Kristallen der Form I an der Oberfläche und im Bulk sowie der Form II im Bulk der unterkühlten Schmelze von Felodipin (offene, kleine Symbole).

der Lösung verursacht, denn auch die unterkühlte Flüssigkeit des reinen Felodipins weist dieses Temperaturverhalten auf. Dabei handelt es sich aber nicht um einen Phasenübergang erster Ordnung, sondern um die mit steigender Temperatur abnehmende Viskosität der erstarrten Flüssigkeit.

Abbildung 4.32 zeigt die Kristallwachstumsraten der Filme aus der Lösung und aus der Schmelze im Vergleich zu den von Kestur *et al.* [25] berichteten Kristallisationsgeschwindigkeiten. Kestur *et al.* untersuchten die Kristallisation von Felodipin aus der unterkühlten Schmelze.

Anders als in den hier vorgestellten Kristallisationsexperimenten an der unterkühlten Schmelze konnten Kestur *et al.* auch Kristallisation unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g beobachten. Dies ist jedoch auf die dort gewählte Probenherstellung und Versuchsdurchführung zurückzuführen. Die amorphen Felodipin-Proben wurden dort zwischen zwei Glasobjektträgern hergestellt, anschließend wurde entweder ein Impfkristall der Form I von der Seite eingebracht oder das Deckglas bei einer definierten Temperatur entfernt. Bei Einbringung des Impfkristalls wurde dessen weiteres Wachstum im Bulk beobachtet. Keimbildung der Form I im Bulk trat nicht auf. Bei Entfernung des Deckglases wird mechanisch auf die erstarrte Probe eingewirkt, was zur Induzierung von Keimen führen könnte. Wurden die glasartigen Felodipin-Proben ohne weitere Behandlung zwischen den beiden Glasobjektträger belassen, konnte die Bildung von Keimen der Form II beobachtet werden, deren Wachstum nur im Temperaturbereich oberhalb von T_g auftrat. Des Weiteren wurden die Versuche ausgehend von hohen Temperaturen unter Abkühlung der Proben durchgeführt, so dass das sich verlangsamende Wachstum der bei hohen Temperaturen gebildeten Keime verfolgt werden konnte.

Die in dieser Arbeit untersuchten Filme aus der Schmelze wurden nach dem Rakeln und dem vollständigen Abkühlen nicht weiter behandelt. Die Kristallisation der Proben wurde von Raumtemperatur ausgehend mit zunehmender Temperatur verfolgt. Keimbildung konnte erst bei Temperaturen oberhalb von T_g beobachtet werden. Proben der unterkühlten Schmelze, die ohne weitere Bearbeitung bei Raumtemperatur belassen wurden, zeigten auch nach Monaten Lagerung keine Keimbildung. Die Kristallwachstumsra-

ten aus der unterkühlten Schmelze liegen sehr nahe zu den in der Literatur beschriebenen Wachstumsraten der kristallinen Form I.

Die aus der Lösung hergestellten Filme zeigen hingegen erheblich größere Kristallisationsgeschwindigkeiten. Besonders deutlich fällt der Unterschied bei niedrigen Temperaturen aus, hier liegt die Kristallisationsgeschwindigkeit der Filme aus der Lösung um drei bis vier Größenordnungen höher. Mit steigender Temperatur nähern sich die Kristallwachstumsraten an, bis sie bei etwa 90 °C (363 K) fast zusammenlaufen.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Filme aus der Lösung weist eine schwächer ausgeprägte Temperaturabhängigkeit auf. Die Kristallwachstumsraten bleiben hier im Bereich von 10^{-6} m s^{-1} bis 10^{-5} m s^{-1} . Dahingegen steigen die Kristallwachstumsraten der Filme aus der unterkühlten Schmelze mit einem Sprung nahe dem Glasübergang von 20 °C bis 100 °C (293 K bis 373 K) kontinuierlich über vier (Form I) bzw. um sechs (Form II) Größenordnungen von $10^{-10} \text{ m s}^{-1}$ bzw. $10^{-12} \text{ m s}^{-1}$ auf 10^{-6} m s^{-1} an. Die Kristallisationsgeschwindigkeit der Filme aus der Lösung ist schneller als das diffusionskontrollierte Wachstum der Form II aus dem Bulk und der Form I oberhalb von T_g auf der Oberfläche und im Bulk. Selbst das als schnelle Wachstumsmode bezeichnete diffusionslose Kristallwachstum der GC-Mode nahe und unter T_g , bei dessen Einsetzen nahe T_g bei Temperaturabsenkung ein sprunghafter Anstieg im Verlauf zu sehen ist, weisen ein um drei bis zwei Größenordnungen langsames Kristallwachstum als die Filme aus der Lösung auf.

Charakterisierung der kristallisierenden Phasen

Zur weiteren Untersuchung dieses schnellen Wachstums soll zunächst geklärt werden, welche Form von Felodipin aus den Filmen kristallisiert und ob die sehr schnelle Kristallisationsmode zu metastabilen, möglicherweise transienten kristallinen Formen führt. Zur Identifikation der beobachteten Phasen wurden Röntgenbeugungsmethoden sowie Raman-Spektroskopie eingesetzt.

Die verschiedenen Polymorphe von Felodipin wie auch die amorphe Phase lassen sich anhand ihrer Raman-Spektren unterscheiden. Der Grund liegt in geringfügigen Unterschieden in der Konformation der Moleküle und abweichenden intermolekularen Wechselwirkungen in der festen Phase. Raman-Referenzspektren wurden vom kristallinen Ausgangsmaterial aufgenommen, das über Röntgenpulverbeugung als die thermodynamisch stabile Form von Felodipin, die Form I, identifiziert wurde. Ein Raman-Spektrum der amorphen Phase von Felodipin wurde auf der unterkühlten Schmelze bei Raumtemperatur aufgezeichnet. Die Raman-Spektren der Felodipin-Modifikationen weisen charakteristische Unterschiede in den Raman-Bandenpositionen und den relativen Intensitäten mehrerer Raman-Signale auf (vgl. Abbildung 4.33).

Die amorphe Form zeigt ein breites Raman-Signal bei 3336 cm^{-1} , was der Amino-Gruppe des 1,4-Dihydropyridinrings zuzuordnen ist, wohingegen die kristalline Form I das entsprechende Signal bei 3376 cm^{-1} aufweist (s. Abbildung 4.33). Die Raman-Bande der C=O-Streckmode der Estergruppen erscheint bei 1700 cm^{-1} im Spektrum der amorphen Phase und bei 1683 cm^{-1} sowie 1703 cm^{-1} für die kristalline Form I [124]. Die intensive Raman-Bande bei 1648 cm^{-1} für die amorphe und bei 1644 cm^{-1} für die kristalline

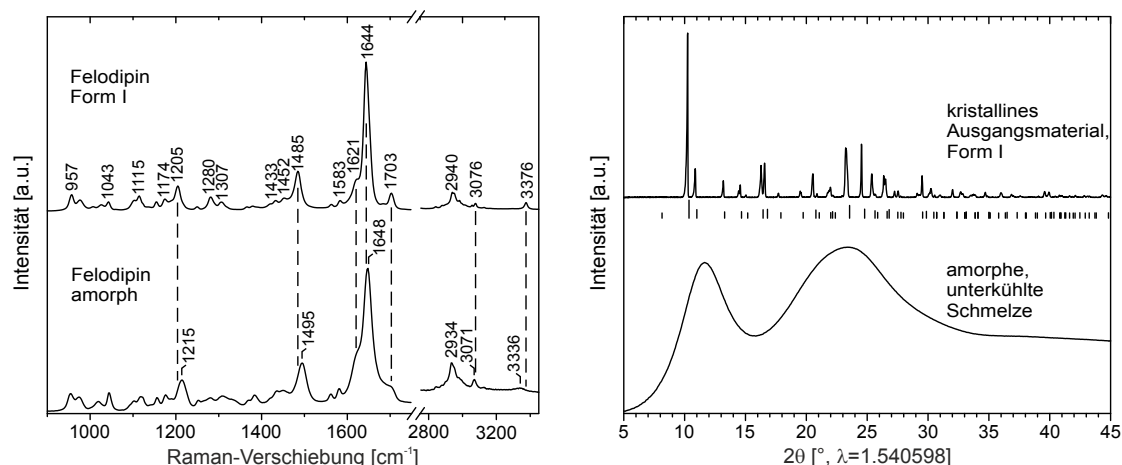


Abbildung 4.33: Raman-Spektren (links) und Röntgendiffraktogramme (rechts) des amorphen Felodipin sowie der kristallinen Form I. Raman-Spektren mit Anregungswellenlänge $\lambda = 633$ nm, Bestrahlungsstärke $I = 2.9 \times 10^4$ W/cm², Akkumulationen 5×5 s, Röntgendiffraktogramme mit 2θ mit $\lambda = 1.540598$ Å.

Form kann der C=C-Streckschwingung des Dihydropyridinrings zugeordnet werden. Das Signal bei 1495 cm^{-1} (amorph) bzw. 1485 cm^{-1} (Form I) lässt sich auf die Ringschwingung des Aromaten im Felodipin-Molekül zurückführen. Die C-C-O-Biegeschwingung der Estergruppen ruft im Spektrum der amorphen Phase die Raman-Bande bei 1215 cm^{-1} und bei 1205 cm^{-1} bei der kristallinen Form hervor.

Die gemessenen Raman-Spektren stimmen gut mit bereits publizierten Spektren der beiden Formen in der Literatur überein [120, 124, 125]. Die Raman-Spektren der amorphen Form und des Polymorphs Form I von Felodipin sind in Abbildung 4.33 mit den zugehörigen Röntgendiffraktogrammen gezeigt. Das Diffraktogramm der unterkühlten Schmelze weist das breite Streusignal einer amorphen Phase auf. Die Spektren und Diffraktogramme der beiden Phasen wurden für die Identifikation der auftretenden Phasen im Verlauf des Kristallisationsprozesses der Felodipin-Filme verwendet.

Beide Arten der Felodipin-Filme, die aus der unterkühlten Schmelze wie auch die aus Lösung hergestellten Filme wurden zunächst *ex situ* charakterisiert. Beide wiesen ein amorphes, glasartiges Aussehen auf. Die Raman-Spektren beider Filme stimmen mit dem Spektrum der unterkühlten Flüssigkeit in Abbildung 4.33 überein. In den Spektren der AFL konnten keine Signale des organischen Lösungsmittels, was zu ihrer Herstellung verwendet wurde, ausgemacht werden.

Das Kristallwachstum aus dem amorphen Film wurde *in situ* mit Raman-Mikrospektroskopie verfolgt, analog den Messungen an den Nifedipin-Filmen wie es schematisch die Abbildung 4.5 auf S.59 zeigt. Die Charakterisierung des Kristallisationsprozesses erfolgte des Weiteren auch mit zeitaufgelöster Synchrotron-Röntgenbeugung. Der gesamte Kristallisationsprozess vom amorphen Präkursor zum kristallinen Endprodukt konnte somit beobachtet werden. Dabei sollten alle auftretenden Phasen charakterisiert und mögliche transiente, metastabile Phasen identifiziert werden.

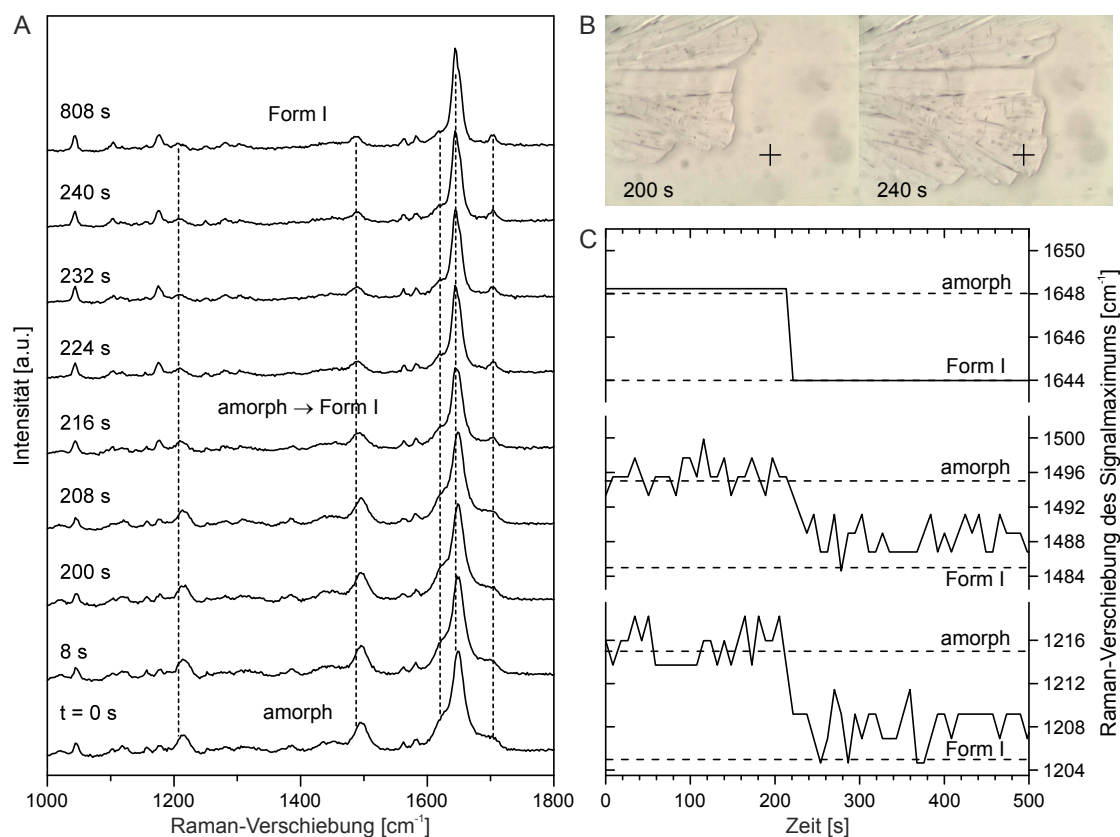


Abbildung 4.34: **A** Raman-Spektren aufgezeichnet an einer ausgewählten Position auf dem dünnen Felodipin-Film. Die Messung wurde auf einer amorphen Partie der Probe nach Einsetzen der Kristallisation des Films begonnen und fortgeführt bis keine Änderungen mehr detektierbar waren. **B** Mikroskop-Bilder eines wachsenden Keims im amorphen Film mit Kennzeichnung der Messposition in den Untersuchungen mit Raman-Mikrospektroskopie (schwarze Kreuze). **C** Raman-Verschiebung des Signalmaximums von drei ausgewählten Raman-Banden, deren Raman-Verschiebung charakteristisch für die amorphe Form bzw. die kristalline Form I von Felodipin sind.

Abbildung 4.34A zeigt die Raman-Spektren der Kristallisation eines Films hergestellt aus einer Lösung in Aceton. Die *in situ* Verfolgung des Kristallisationsprozesses wird nach der Induktionszeit auf einer willkürlich ausgewählten, noch amorphen Partie des Films begonnen (Abbildung 4.34A, unterstes Spektrum, Zeitpunkt $t = 0$ s). Die Raman-Spektren des amorphen Films passen zum Spektrum des reinen, unterkühlten, glasartigen Felodipins. Beiträge des Lösungsmittels konnten im Spektrum nicht ausgemacht werden. Die drei markantesten Raman-Banden in der Fingerprint-Region zwischen 1000 cm^{-1} und 1800 cm^{-1} wurden ausgewählt, um die Phasenumwandlung während des Kristallisationsprozesses zu verfolgen: die C-C-O-Biegeschwingung der Estergruppen, die aromatische Ringschwingung sowie die C=C-Streckschwingung. Der Graph in Abbildung 4.34C gibt die Position des Signalmaximums dieser ausgewählten Raman-

Banden im Verlauf des Kristallisationsprozesses wieder. In diesem Experiment bleibt die Felodipin-Probe an diesem ausgesuchten Messpunkt für 208 s amorph. Das darauffolgende Spektrum nach 216 s weist kleine Bandenverschiebungen einzelner Signale auf. Die Signalposition der C-C-O-Esterbiegeschwingung verschiebt sich von 1215 cm^{-1} zu 1209 cm^{-1} , die der aromatischen Ringschwingung von 1496 cm^{-1} nach 1487 cm^{-1} und die CC-Streckschwingung von 1649 cm^{-1} zu 1644 cm^{-1} (s. Abbildung 4.34C). Die minimalen Schwankungen in der Signalposition der Esterbiegeschwingung und der Ringschwingung des Aromaten werden durch die ausgeprägte Signalbreite in Kombination mit einem geringeren Verhältnis von Signal zu Rauschen verursacht. Letzteres ist der für eine höhere Zeitauflösung reduzierten Akkumulationszeit geschuldet. Des Weiteren ist eine Bandenverschiebung von 1699 cm^{-1} zu einem stärker ausgeprägten Signal bei 1704 cm^{-1} erkennbar. Die spektralen Änderungen können dem Wachstum einer Kristallisationsfront zugeordnet werden, die durch den ausgewählten Messspot wächst, wie es in den Mikroskopbildern in Abbildung 4.34B dargestellt ist. Die schwarzen Kreuze in jedem Bild repräsentieren die Position des Messpunktes während der zeitaufgelösten Raman-Messungen. 224 s nach dem Start der Raman-Messungen zeigt das Spektrum ausschließlich die Raman-Banden des Polymorphs I. Im weiteren Zeitverlauf nimmt die Ausprägung dieser Raman-Banden zu, bis schließlich nach 240 s keine Änderungen mehr erkennbar sind.

Die *In-situ*-Raman-Spektren zeigen die direkte Kristallisation des amorphen Phase zur kristallinen Form I. Metastabile, transiente Phase konnten in keinem der Kristallisationsexperimente detektiert werden. Alle auf kristallinen Abschnitten der Proben aufgezeichneten Spektren lassen sich eindeutig der thermodynamisch stabilen Form von Felodipin zuordnen.

Die Kristallisation wurde ebenso mit Weitwinkelröntgenstreuung in Transmissionsgeometrie unter Verwendung von Synchrotron-Strahlung verfolgt. Sobald die Kristallisation einsetzte, erfolgte die Aufzeichnung von Linienscans über die gesamte Breite des tropfenförmigen Films. Dabei wurden die Messungen auf einer noch amorphen Partie des Films begonnen. Abbildung 4.35 zeigt die während der Kristallisation eines Films *in situ* beobachteten Röntgendiffraktogramme. Das Diffraktogramm nach einer Minute zeigt das breite Streusignal einer amorphen Phase. Dieses Signal kann dem Glasobjektträger zugeordnet werden, der als Probenträger eingesetzt wurde. Der Beitrag des amorphen Felodipin-Films, mit einer Schichtdicke von $27\text{--}65\text{ }\mu\text{m}$, ist verglichen mit Dicke des Objektträgers von 1 mm unwesentlich und daher im Diffraktogramm nicht erkennbar. Die Diffraktogramme zeigen bis sechs Minuten nach dem Start der Messung keinerlei Reflexe einer kristallinen Phase. Erste kleine Reflexe sind nach sieben Minuten detektierbar und lassen sich der Form I von Felodipin zuordnen. Im weiteren Verlauf nimmt die Intensität dieser Reflexe zu. Weitere Reflexe der Form I werden sichtbar. Die charakteristischen Reflexe der Form I treten immer ausgeprägter hervor, bis schließlich nach 28 Minuten keine Änderungen mehr wahrnehmbar sind. Alle wiederholten Experimente zeigten die direkte Kristallisation des amorphen Vorläufers in die finale, kristalline Form I ohne das Auftreten von transienten, metastabilen Phasen.

Ex-situ-Röntgenbeugung am gesamten, vollständig kristallisierten Film in Reflexions-

geometrie bestätigte die Kristallisation der reinen Form I von Felodipin. Bei keiner Probe zeigten sich Beiträge anderer Polymorphe von Felodipin im Röntgendiffraktogramm. Abbildung 4.36A gibt das Röntgendiffraktogramm eines Felodipin-Films nach dessen vollständiger Kristallisation wieder. Trotz der reduzierten Anzahl an sichtbaren Reflexen kann das Diffraktogramm eindeutig der Form I zugeordnet werden. Andere Phasen als Form I wurden in keinem der Experimente beobachtet.

Die Abweichung vom Pulverdiffraktogramm resultiert aus einem orientierten Kristallwachstum auf der Oberfläche des Objektträgers. Die Keimbildung aus dem amorphen Film und das weitere Wachstum der Kristalle erfolgt mit einer bestimmten Orientierung der Kristalle auf der Oberfläche des Objektträgers, wie es in Abbildung 4.36B schematisch skizziert ist. Die Orientierung der Kristalle führt dazu, dass sich nur einige Netzebenen der Kristallstruktur in optimaler Anordnung zum einfallenden Röntgenstrahl befinden, um die Braggsche Beugungsbedingung zu erfüllen. Netzebenen, die derartig auf der Oberfläche des Probenträgers orientiert sind, dass sie sich auch bei Rotation des Probenhalters nie in Beugungsbedingung befinden, liefern keinen Beitrag zum Röntgendiffraktogramm und ihre Reflexe sind nicht sichtbar.

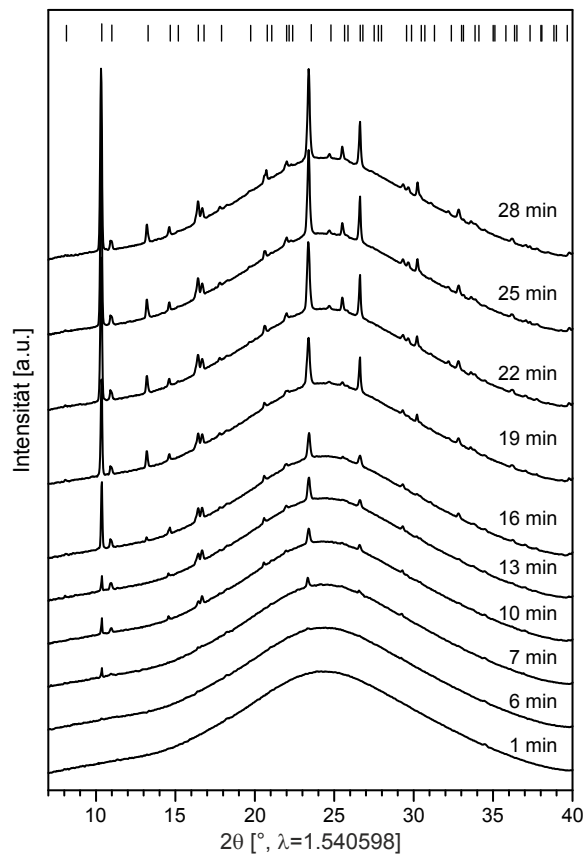


Abbildung 4.35: Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme erfasst über WAXS während des Kristallisationsprozesses eines amorphen Felodipin-Films, hergestellt aus einer Aceton-Lösung. Der Strichcode über den Diffraktogrammen gibt die Reflexpositionen des Polymorphs I wieder (2θ mit $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$).

Interpretation des schnellen Kristallwachstums aus dem amorphen Film

Abbildung 4.37 fasst die beobachteten Kristallwachstumsmoden von Felodipin zusammen. Die Kristallwachstumsraten der Kristallisation aus der unterkühlten Flüssigkeit in den aus der Schmelze hergestellten Filmen (AFS) und den aus der Lösung hergestellten amorphen Filmen (AFL) zeigen ein sehr unterschiedliches Temperaturverhalten. Die AFL kristallisieren deutlich schneller und auch schon deutlich unterhalb des Glasübergangs, wohingegen die Kristallisation aus dem Bulkmaterial und den AFS nur oberhalb des Glasübergangs und mit erheblich langsamerem Fortschritt beobachtbar war. Die

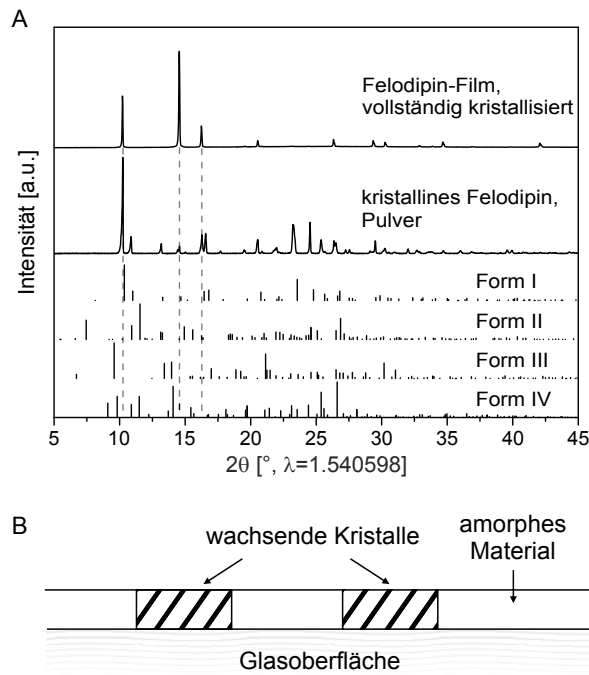


Abbildung 4.36: **A** Diffraktogramm eines vollständig kristallisierten Felodipin-Films nach abgeschlossener Kristallisation sowie des pulverförmigen, kristallinen Felodipins im Vergleich zu den berechneten Pulverdiffraktogrammen der bekannten kristallinen Felodipin-Polymorphe ($\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$). Die Reflexpositionen der bekannten kristallinen Formen wurden anhand der Einkristalldaten aus der Cambridge Structural Database (Form I: DONTIJ, Form II: DONTIJ01, Form III, Form IV) berechnet und sind als Strichcodes dargestellt. Die gestrichelten Linien kennzeichnen zur besseren Vergleichbarkeit die drei intensivsten Reflexe. **B** Schema des Wachstums orientierter Kristalle aus dem amorphen Film auf einem Glasobjektträger. Das orientierte Kristallwachstum führt zu einer reduzierten Anzahl an Reflexen im Diffraktogramm des kristallisierten Films.

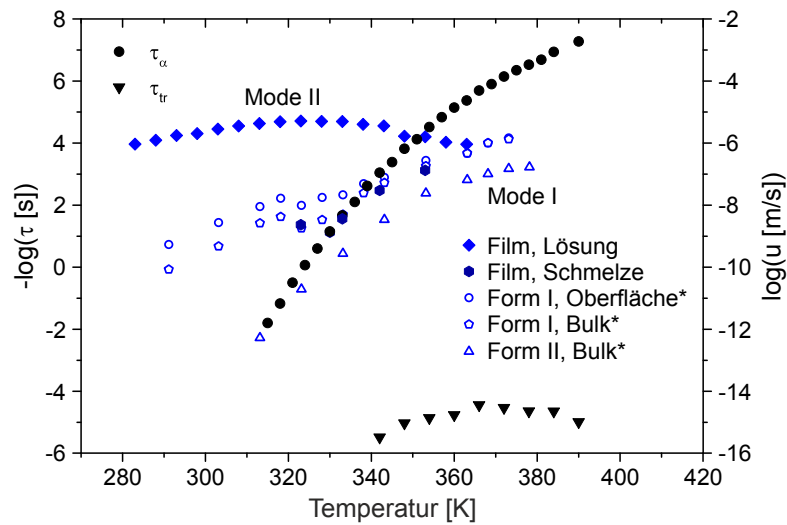


Abbildung 4.37: Kristallwachstumsmoden von Felodipin: Die strukturellen Relaxationszeiten τ_α der dielektrisch aktiven Phasen von Felodipin sind im Vergleich mit den Umwandlungszeiten τ_{tr} des Phasenübergangs in eine dielektrisch inaktive kristalline Phase gezeigt (schwarze Symbole). Die Kristallwachstumsraten der amorphen Filme aus der Lösung und der Schmelze (blaue Symbole) sind gemeinsam mit den Kristallwachstumsraten publiziert von Kestur *et al.* [25] für die Kristallisation von Form I auf der Oberfläche und im Bulk sowie der Form II im Bulk dargestellt (blaue, offene Symbole, Daten markiert mit *).

Kristallisation könnte über zwei verschiedene Wachstumsmoden erfolgen, zum einen die langsamere diffusionskontrollierte Wachstumsmode I und sowie die schnellere Wachstumsmode II (s. Abbildung 4.37). Das Kristallwachstum der AFL ist viel zu schnell, als dass es sich um eine diffusionsgesteuerte Phasenumwandlung handeln könnte. Dieses Wachstum ist auch erheblich schneller als die von Kestur *et al.* [25] für das Felodipin beschriebenen schnellen Moden, der GC-Mode nahe und unter dem Glasübergang sowie der oberflächen-verstärkten Mode an der Oberfläche des Bulkmaterials. Die Ursache für die extrem schnelle Wachstumsmode der AFL liegt vermutlich in der unterschiedlichen Herstellungsmethode der amorphen Filme. Die langsamere Bildung durch Verdunstung eines Lösungsmittel könnte eine Art Vorordnung des molekularen Systems zur Folge haben, wie es auch für das schnelle Kristallwachstum der Nifedipin-Filme in Kapitel 4.1.1 auf S. 74 diskutiert wurde. Nach der Kristallkeimbildung muss dann beim weiteren Wachstum nur noch z.B. die geringfügige Drehung einer Seitenkette oder die Anpassung des Torsionswinkels der beiden Ringsysteme zueinander erfolgen.

Beide Moden führen zur Bildung der thermodynamisch stabilen Form von Felodipin, der Form I. Die schnelle Mode stellt hier leider keine alternative Route zu metastabilen Polymorphen des Felodipin dar. Dies passt aber relativ gut zu der Beobachtung, dass lange nur Form I und II bekannt waren und Form I deutlich schneller kristallisiert als Form II [25]. Die weiteren Formen wurden nur unter Zusatz von zur Co-Kristallisation gedachten Molekülen durch Kristallisation aus Lösung erhalten [83, 121]. Hierbei erwies sich der pH-Wert der Lösung als der ausschlaggebende Faktor, der durch die zugegebenen Stoffe beeinflusst wurde [83]. Direkt aus der amorphen Phase konnte nur die Kristallisation von Form I und Form II beobachtet werden.

Im Vergleich zum Nifedipin weist Felodipin eine langsamere Kristallisationsgeschwindigkeit auf, die aber immer noch schneller ist als die bisher in der Literatur berichteten. Anders als beim Nifedipin tritt beim Felodipin keine konkurrierende Kristallisation mehrerer Polymorphe auf. Es kristallisierte immer die thermodynamisch stabile Form I. Dies könnte auch der Grund sein, dass die Kristallwachstumsrate für eine Temperatur beim Felodipin eine geringere Varianz aufweist und eine etwas stärker ausgeprägte Temperaturabhängigkeit beobachtet werden konnte. Auch für das Felodipin ist diese aber schwächer ausgeprägt als bei den Kristallwachstumsraten für die Kristallisation aus der unterkühlten Flüssigkeit.

Zusammenfassung

Die Kristallisation von Felodipin wurde ausgehend von dem amorphen Präkursor untersucht. Die molekularen Dynamiken in der unterkühlten Flüssigkeit zeigten in den Spektren der dielektrischen Suszeptibilität oberhalb des Glasübergangs das α -Hauptrelaxationssignal eines klassischen Typ A Glasbildners. Die strukturellen Relaxationszeiten weisen das typische Temperaturverhalten eines Glases mit kooperativen molekularen Dynamiken auf. Die zeitaufgelösten Spektren der dielektrischen Suszeptibilität bei konstanter Temperatur oberhalb des Glasübergangs zeigten den Übergang von der dielektrisch aktiven unterkühlten Flüssigkeit in eine dielektrisch inaktive kristalline Form. Dabei ergab sich eine variierende Induktionszeit bis das Einsetzen der Kristallisation be-

obachtet werden konnte. Diese verkürzt sich mit zunehmender Temperatur bis zu einem Minimum von 6×10^3 s bei 366 K (93 °C), worauf wieder eine Verlängerung der Induktionszeit erfolgt. Ebenso weist die Zeitkonstante der Phasenumwandlung ein Minimum bei 366 K (93 °C) auf. Weitere Temperaturerhöhung führt zu einer wieder zunehmenden Übergangszeit. Die Kristallisation aus der unterkühlten Flüssigkeit von Felodipin zeigt das typische Verhalten einer diffusionskontrollierten Kristallisation. Unterhalb des Glasübergangs war keine Kristallisation beobachtbar.

Die Kristallisation aus der unterkühlten Schmelze wie auch aus Lösung hergestellter amorpher Felodipin Filme wurde ebenso mit Lichtmikroskopie untersucht. Für die Kristallisation aus der unterkühlten Schmelze ergaben sich im Temperaturbereich von 50 °C bis 80 °C (323 K bis 353 K) Kristallwachstumsraten mit $0.36 \times 10^{-8} \text{ m s}^{-1}$ bis $13 \times 10^{-8} \text{ m s}^{-1}$, welche gut mit den Daten aus der Literatur übereinstimmen. Die aus einer Felodipin-Lösung in Aceton durch Verdunstung des Lösungsmittels hergestellten amorphen Filme wiesen eine deutlich höhere Kristallwachstumsrate auf. Mit Raten von $7.7 \times 10^{-7} \text{ m s}^{-1}$ bis $5.1 \times 10^{-6} \text{ m s}^{-1}$ im Temperaturbereich von 10 °C bis 90 °C (283 K bis 363 K) liegt ihre Kristallwachstumsrate um bis zu vier Größenordnungen höher als die diffusionskontrollierte Kristallisation im Bulk. Verglichen mit den diffusionslosen Moden der GC-Mode und dem schnellen Wachstum auf der Oberfläche ist die Kristallisation aus den Filmen um drei Größenordnungen schneller. Bei höheren Temperaturen nähern sich die Kristallwachstumsraten an, da die Kristallisationsgeschwindigkeit der amorphen Filme eine merkliche Temperaturabhängigkeit mit einem Maximum in der Rate von $5.1 \times 10^{-6} \text{ m s}^{-1}$ bei 50 °C (323 K) aufweist und mit zunehmender Temperatur dann wieder abnimmt. Diese Temperaturabhängigkeit ist jedoch deutlich schwächer ausgeprägt als die des Kristallwachstums aus der unterkühlten Schmelze. Wie das Nifedipin kristallisiert das Felodipin aus den über eine Lösung hergestellten Filmen eindeutig diffusionslos. Dies kann vermutlich ebenso mit der Vorordnung der Felodipin-Moleküle durch intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Felodipin-Molekülen untereinander und mit den Lösungsmittel-Molekülen während der Ausbildung des amorphen Filmes begründet werden. Aus einem bereits vorgeordneten amorphen Zustand könnte dann die sehr schnelle Kristallisation durch kleine Anpassungen in der Konformation oder der Anordnung der Moleküle zueinander diffusionslos erfolgen.

Der Kristallisationsprozess wurde *in situ* mit Raman-Mikrospektroskopie wie auch Synchrotron-Röntgenbeugung verfolgt. Der glasartige Film konnte dabei eindeutig als die amorphe Form des Felodipins identifiziert werden. Beide Verfahren zeigten anschließend zeitaufgelöst die direkte Kristallisation der thermodynamisch stabilen Form I von Felodipin aus der amorphen Vorläuferphase. Andere Polymorphe traten nicht auf. *Ex-situ*-Röntgendiffraktometrie an den vollständigen, komplett auskristallisierten Filmen wiesen die ausschließliche Kristallisation der Form I nach.

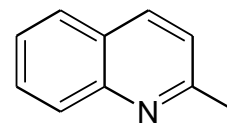
4.1.3 Kristallisationsprozess von Quinaldin

Die Substanz Quinaldin (2-Methylquinolin, Struktur s. Abbildung 4.38) ist ebenso wie Nifedipin und Felodipin ein molekularer Glasbildner und liegt als leicht zu unterkühlende Flüssigkeit vor. Ihr Kristallisationsverhalten soll im folgenden Kapitel untersucht werden.

Zunächst werden die molekularen Dynamiken in der amorphen Phase der unterkühlten Flüssigkeit untersucht und die Phasenübergänge der Substanz verfolgt. Ab Seite 113 erfolgt danach die strukturelle Untersuchung der beobachteten Phasen. Im Anschluss werden die Charakteristika der Kristallisation von Quinaldin aus der amorphen Phase diskutiert (ab S. 122). Eine Zusammenfassung des gesamten Abschnitts findet sich auf Seite 123.

Charakterisierung der molekularen Dynamiken in der amorphen Phase

Die unterkühlte Flüssigkeit des Quinaldins (QN) wurde mit dielektrischer Spektroskopie charakterisiert (vgl. Kapitel 3.2.3). Oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g der unterkühlten Flüssigkeit konnten die Reorientierungsdynamik und die Relaxationszeiten der Substanz in einem weiten Temperaturbereich bestimmt werden.



Typische Spektren der dielektrischen Suszeptibilität ε'' der unterkühlten Flüssigkeit von Quinaldin (QN1) oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g im Temperaturbereich von 183 K bis 200 K sind in Abbildung 4.39A (rote Linien) dargestellt. Das Spektrum der unterkühlten Flüssigkeit von Quinaldin weist neben dem Hauptrelaxationspeak (α -Relaxationspeak) eine Flanke im Hochfrequenzbereich des Relaxationspeaks auf (Hochfrequenzflanke), jedoch keinen sekundären β -Relaxationspeak. Somit kann das System als Typ A Glasbildner kategorisiert werden [133]. Das gesamte dielektrische Spektrum verschiebt sich mit zunehmender Temperatur ohne signifikante spektrale Änderungen zu höheren Frequenzen. Das Maximum der α -Relaxation bewegt sich dabei von 2.5×10^{-2} Hz bei 183 K zu 1.3×10^3 Hz bei 200 K. Die Form des spektralen Verlaufes stimmt sehr gut mit den in der Literatur berichteten überein [132].

Abbildung 4.38: Strukturformel von Quinaldin (2-Methylquinolin, QN).

Aus der Interpolation der dielektrischen Suszeptibilitätsspektren können die entsprechenden Zeitkonstanten der molekularen Dynamik, die im Arrhenius-Plot in Abbildung 4.39B gezeigten Relaxationszeiten τ_α , extrahiert werden (vgl. auch entsprechende Abschnitte über Nifedipin S. 70 und Felodipin S. 92) [206, 207]. Die Relaxationszeit der Phase QN1 weist hierbei eine nichtlineare Temperaturabhängigkeit auf, d.h. sie folgt nicht dem Arrhenius-Gesetz. Dies stellt das typische Verhalten von unterkühlten Flüssigkeiten molekularer Glasbildner dar und deutet auf kooperative molekulare Dynamiken hin [191, 209–211].

Über eine Interpolation der ermittelten Relaxationszeiten mit einer Vogel-Fulcher-Tamman-Gleichung (VFT) (s. Formel 4.1 auf S. 71) konnte die Glasübergangstemperatur T_g für $\tau_\alpha = 100$ s bestimmt werden. Für die unterkühlte Flüssigkeit QN1 ergibt sich eine Glasübergangstemperatur von $T_{g1} = 180$ K (s. Abbildung 4.39B).

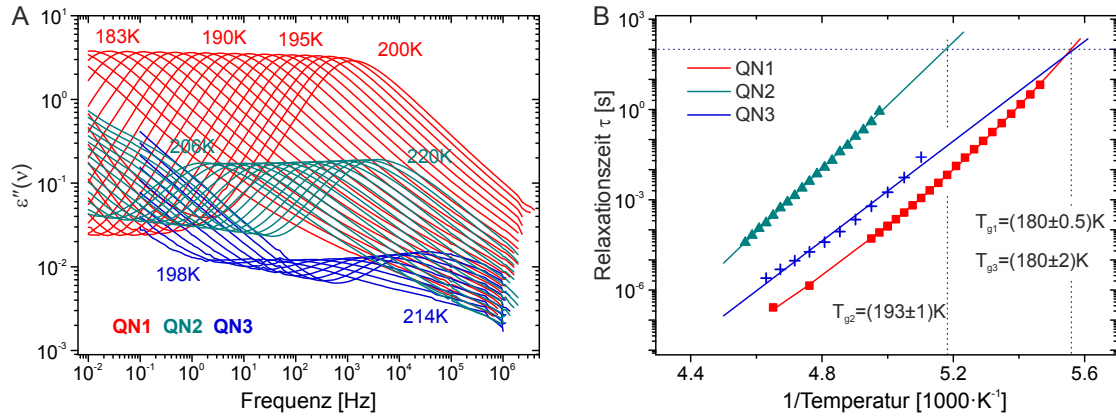


Abbildung 4.39: **A** Dielektrische Suszeptibilitätsspektren von Quinaldin mit drei dielektrisch aktiven Phasen QN1 (rot), QN2 (grün) und QN3 (blau) bei den angegebenen Temperaturen; **B** Relaxationszeiten der molekularen Reorientierung τ_α in den entsprechenden Phasen.

Ab Temperaturen über 200 K weisen die dielektrischen Suszeptibilitätsspektren der unterkühlten Flüssigkeit von Quinaldin (QN1) deutliche zeitabhängige Änderungen auf. In Abbildung 4.40A sind die dielektrischen Spektren der unterkühlten Flüssigkeit bei einer konstanten Temperatur von 210 K im Zeitverlauf gezeigt. Mit fortschreitender Zeit nehmen die Amplitude der α -Relaxation der unterkühlten Flüssigkeit sowie der Beitrag der Gleichstromleitfähigkeit bei niedrigen Frequenzen gleichermaßen ab. Im mittleren Frequenzbereich bildet sich ein zweiter, schwächer ausgeprägter Relaxationspeak aus, dessen Amplitude mit der Zeit monoton zunimmt (Pfeile in Abbildung 4.40A). Nach etwa sechs Stunden wiesen die Spektren keine weitere Änderung mehr auf und die dielektrische Antwort war wieder zeitunabhängig.

Da die Amplitude des Relaxationspeaks in der dielektrischen Suszeptibilität proportional zur Dichte der rotationsbeweglichen Dipole ist, deutet die starke Abnahme des Signals im Frequenzbereich der Hauptrelaxation der unterkühlten Flüssigkeit auf ein Verschwinden der flüssigen Phase hin. Die Probe vollzieht innerhalb von sechs Stunden einen Phasenübergang zu einer weiteren Phase QN2 mit anderen Rotationsfreiheitsgraden, was in einem neuen Relaxationspeak bei kleineren Frequenzen resultiert.

Durch Zerlegung der dielektrischen Suszeptibilitätsspektren für verschiedene Zeiten in phasenspezifische Subspektren kann der zeitabhängige spektrale Beitrag der Relaxationsstärke der unterkühlten Flüssigkeit und damit die Kinetik der Phasenumwandlung quantifiziert werden.

Die in Abbildung 4.40B in der eingebetteten Grafik dargestellte monomodale Abnahme der Relaxationsstärke $T\Delta\epsilon(t)$ der amorphen Phase lässt sich durch die Avrami-Gleichung (s. Gleichung 4.2 auf S. 72) beschreiben [192]. Entsprechende Zeitkonstanten der Phasenumwandlung können bestimmt werden (s. Abbildung 4.40B). Es ergibt sich ein mittlerer Avrami-Exponent von $n = 2.57$. Dieser liegt im gleichen Bereich wie die Werte für die Kristallisationskinetik von unterkühltem Nifedipin und Felodipin (vgl. S.70 bzw. S.92).

Abbildung 4.40B zeigt die Transformationszeiten τ_{tr} im Vergleich zu den strukturellen

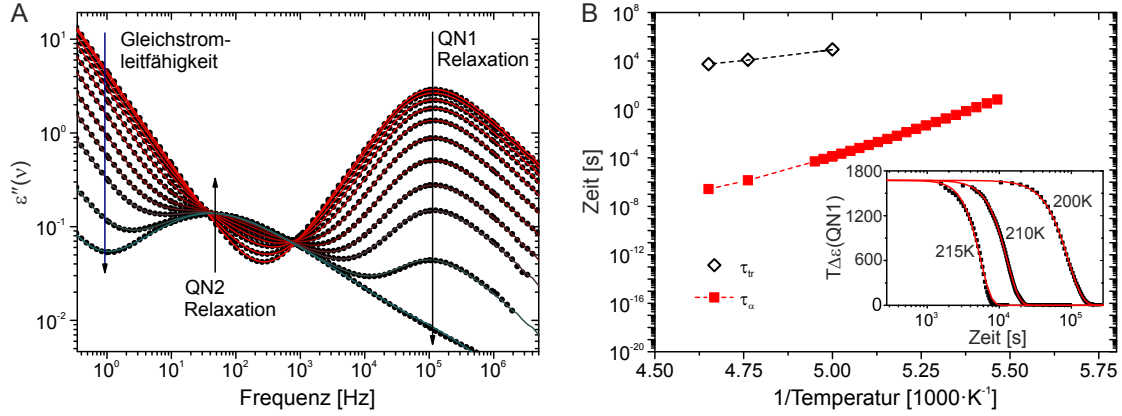


Abbildung 4.40: **A** Dielektrische Spektren (Symbole) bei 210 K gemessen innerhalb von sechs Stunden und deren Interpolation zur Bestimmung der jeweiligen Relaxationsstärken (Linien). Es zeigt sich der Übergang von der flüssigen Phase (QN1, rote Linie) zu einer weiteren Phase (QN2, grüne Linie). Das Zeitintervall zwischen zwei gezeigten Frequenzdurchläufen beträgt 35 Minuten. Zur besseren Übersichtlichkeit ist nur jedes sechste Suszeptibilitätsspektrum gezeigt. (Pfeile: fortschreitende Zeit); **B** Phasenumwandlungszeiten τ_{tr} im Vergleich zu der molekularen Relaxationszeit (Struktur- oder α -Relaxationszeit) τ_{α} in der unterkühlten Flüssigkeit. Eingebettete Grafik: Relaxationstärke der flüssigen Phase QN1 als Funktion der Zeit während der Phasenumwandlung zu QN2 für verschiedene Temperaturen und deren Interpolation gemäß der Avrami-Gleichung (Linien).

Relaxationszeiten τ_{α} der unterkühlten flüssigen Phase QN1 (s. auch Abbildung 4.39B). Die Transformationszeit weist eine andere Temperaturabhängigkeit auf als die strukturelle Relaxation, wobei sie der Relation $\tau_{tr} \propto \tau_{\alpha}^{0.44}$ folgt.

Der Avrami-Exponent $n = 2.57$ verknüpft die Kristallisationsgeschwindigkeit u mit der gemessenen Strukturrelaxationszeit τ_{α} gemäß Gleichung 4.6, wobei eine zeitlich konstante Nukleationsrate bei konstanter Temperatur angenommen wird [191].

$$u \propto \tau_{tr}^{-\frac{n}{n-1}} \propto \left(\tau_{\alpha}^{0.44}\right)^{-\frac{n}{n-1}} = \tau_{\alpha}^{-0.72} \quad (4.6)$$

Aufgrund der Entkopplung des Diffusionskoeffizienten D von der Viskosität η [224] mit

$$D \propto \eta^{-\xi} \propto \tau_{\alpha}^{-\xi} \text{ mit } \xi \leq 1 \quad (4.7)$$

sollte diffusionskontrolliertes Kristallwachstum zu einer Proportionalität von $u \propto D \propto \tau_{\alpha}^{-\xi}$ führen. Dies wurde bereits von Sun *et al.* [28] für die Kristallisation von verschiedenen unterkühlten Flüssigkeiten bestätigt ($\xi = 0.7 - 0.8$). Da sich für Quinaldin ein ähnlicher Wert für den Exponenten ergibt, lässt sich vermuten, dass die Phasenumwandlung von QN1 in QN2 ebenfalls diffusionskontrolliert abläuft.

Die nach der vollständigen Umwandlung von Phase QN1 in Phase QN2 wieder zeitunabhängigen Spektren der dielektrischen Suszeptibilität der Phase QN2 im Temperaturbereich von 206 K – 220 K sind ebenfalls in Abbildung 4.39A dargestellt (grüne Linien).

Die aus der Interpolation erhaltenen Zeitkonstanten τ sind in Abbildung 4.39B inkludiert. Die Relaxationsstärke der zweiten Phase ist deutlich kleiner als die der unterkühlten, flüssigen Phase (s. Abbildung 4.39A).

Bei weiterer Temperaturerhöhung werden die dielektrischen Spektren der Phase QN2 im Bereich von 210 K – 230 K wieder zeitabhängig. Die zu einer dritten Phase QN3 führende Umwandlung bei 218 K ist in Abbildung 4.41 gezeigt. Der sich herausbildende Relaxationspeak der Phase QN3 liegt bei leicht höheren Frequenzen verglichen zum verschwindenden Peak der Phase QN2. Der Phasenübergang entwickelt sich hierbei auf einer langsameren Zeitskala verglichen mit der

Umwandlung von Phase QN1 nach QN2. Bei einer Temperatur von 218 K benötigte die vollständige Umwandlung 130 Stunden. Die zeitunabhängigen dielektrischen Suszeptibilitätsspektren der Phase QN3 im Temperaturbereich von 198 K – 214 K und die zugehörigen Relaxationszeiten sind in Abbildung 4.39A bzw. 4.39B gezeigt.

Die mit der dielektrischen Spektroskopie beobachteten Phasenübergänge wurden im weiteren mit der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) charakterisiert (vgl. Kapitel 3.2.4). Die DSC-Kurve der unterkühlten Flüssigkeit von Quinaldin (QN1) im Temperaturbereich von 120 K bis Raumtemperatur zeigt eine Stufe mit einem Onset bei 183 K, welche dem Glasübergang in der unterkühlten Flüssigkeit zugeordnet werden kann (s. Abbildung 4.42, oberste Linie). Des Weiteren konnte ein exothermes Signal bei 235 K detektiert werden, gefolgt von einem endothermen Signal bei 255 K. Bei 266 K findet sich das endotherme Signal des Schmelzvorgangs in Übereinstimmung mit Literaturwerten ($T_m \approx 264 - 270$ K). Die beiden in der DSC-Kurve beobachteten Signale unterhalb des Schmelzpunktes könnten den Phasenübergängen zu den Phasen QN2 und QN3 zugeordnet werden. Das Auftreten der Phasenübergänge erfolgt in der DSC-Kurve bei höheren Temperaturen als mit der dielektrischen Spektroskopie beobachtet. Dies lässt sich mit der relativ hohen Heizrate von 20 K min^{-1} im DSC-Lauf erklären, die alle Phasenübergänge tendenziell zu höheren Temperaturen verschiebt, wohingegen die Temperatur bei den dielektrischen Messungen nur langsam angehoben und die jeweilige Temperatur für einen Frequenzscan konstant gehalten wurde.

Zur Charakterisierung der Phase QN2 wurde vor einem erneuten DSC-Lauf ausgehend von der unterkühlten Flüssigkeit unterhalb des Glasübergangs die Temperatur auf 218 K angehoben und für 30 Minuten gehalten, wobei sich der Phasenübergang von QN1 nach QN2 vollziehen sollte. Nach der anschließenden Temperaturabsenkung für 10 Minuten auf 120 K ergab sich der in Abbildung 4.42 in der Mitte dargestellte DSC-Verlauf im

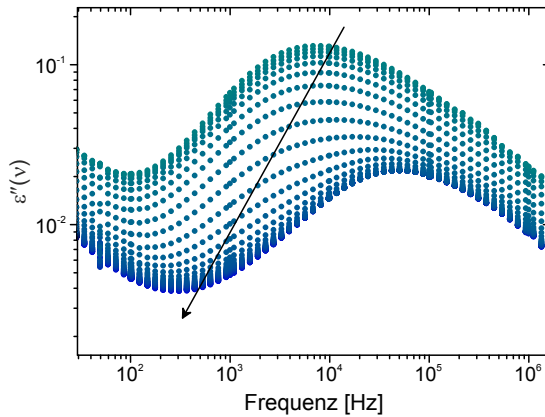


Abbildung 4.41: Zeitliche Entwicklung der dielektrischen Suszeptibilitätsspektren bei 218 K, welche den vollständigen Phasenübergang von QN2 nach QN3 innerhalb von 130 Stunden erfasst. Das Zeitintervall zwischen zwei abgebildeten dielektrischen Spektren beträgt 158 Minuten (Pfeil: fortschreitende Zeit).

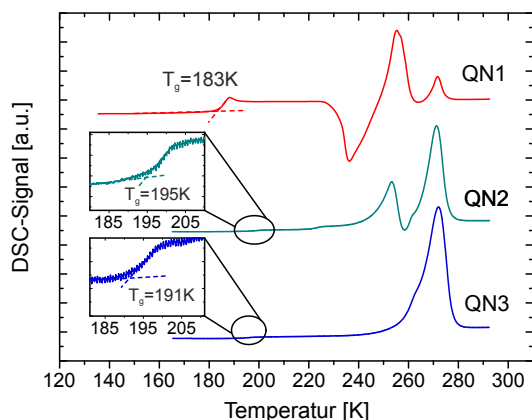


Abbildung 4.42: DSC-Kurven für die drei Quinaldinphasen QN1 (oberste, rote Kurve, Ausgangsphase: unterkühlte Flüssigkeit), QN2 (mittlere, grüne Kurve; Ausgangsphase: Phase nach dreißigminütigem Tempern bei 218 K) und QN3 (untere, blaue Kurve, Ausgangsphase: Phase nach dreißigminütigem Tempern bei 255 K) mit einer Heizrate von 20 K min^{-1} .

Temperaturbereich von 120 K bis Raumtemperatur. In dieser DSC-Kurve fehlt sowohl die ausgeprägte Glasstufe wie auch das exotherme Signal bei 235 K. Die beiden endothermen Signale bei höheren Temperaturen finden sich bei den gleichen Temperaturen wie im ersten DSC-Durchlauf.

Bei starker Vergrößerung lässt sich bei 195 K noch eine schwache Stufe im DSC-Signal detektieren. Dies könnte auf ein Einfrieren von Bewegungsfreiheitsgraden innerhalb der Phase QN2 hindeuten, ähnlich dem Glasübergang in der unterkühlten Flüssigkeit. Eine sehr schwache Stufe in der Temperaturregion des exothermen Signales ist vermutlich auf eine nicht ganz vollständig erfolgte Phasenumwandlung während des Temperns zurückzuführen. Aus dem weitgehenden Fehlen des exothermen Signales lässt sich aber schlussfolgern, dass zum einen während des Temperns tatsächlich der Phasenübergang von QN1 nach QN2 stattgefunden hat und dieser zudem irreversibel ist.

Eine weitere isotherme Stufe bei 255 K, gefolgt von einer zehnminütigen Temperaturabsenkung auf 120 K, hat bei einem darauffolgenden DSC-Durchlauf bis Raumtemperatur die in Abbildung 4.42 unten wiedergegebene DSC-Kurve als Resultat. Bei 191 K ist eine schwache DSC-Stufe erkennbar, welche etwa 4 K unterhalb der Stufe bei QN2 auftritt und mit den dielektrischen Ergebnissen übereinstimmt (vgl. Abbildung 4.39B). Des Weiteren tritt in dieser Kurve nur das endotherme Schmelzsignal auf. Das Fehlen des ersten endothermen Signals beweist, dass der zweite Phasenübergang von QN2 nach QN3 bereits während der isothermen Stufe stattgefunden hat und ebenfalls irreversibel ist.

Strukturchemische Charakterisierung der drei Quinaldin-Phasen

Im Folgenden soll die genaue Natur der drei mit dielektrischer Spektroskopie und dynamischer Differenzkalorimetrie nachgewiesenen Quinaldinphasen mit röntgendiffraktometrischen Methoden geklärt werden. Dabei interessiert besonders, ob das System Polymorphie aufweist oder es sich hier um verschiedene Polymorphe handelt.

Die Untersuchungen mit Röntgendiffraktometrie (XRD) bei variabler Temperatur wurden ausgehend von der unterkühlten Flüssigkeit des Quinaldins unterhalb ihres Glasübergangs bei 180 K im Bereich von 123 K (-150°C) bis Raumtemperatur durchgeführt.

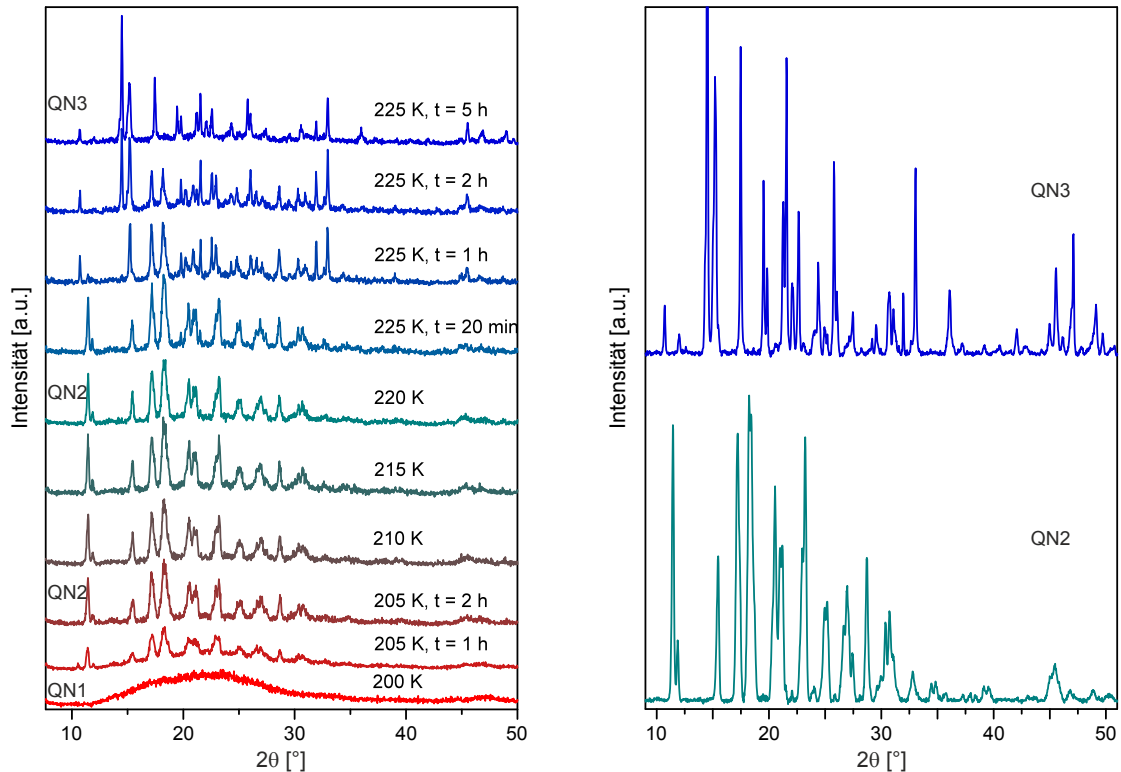


Abbildung 4.43: Links: Röntgendiffraktogramme vom Kristallisationsprozess von Quinaldin aufgezeichnet in Bragg-Brentano-Geometrie während des Temperaturprogrammes von 123 K bis 225 K. Ausgangsphase war die unterkühlte Flüssigkeit von Quinaldin, die bis 200 K (rote Linie, unten) vorlag, gefolgt von einem Phasenübergang in eine erste kristalline Phase QN2 (grüne Linie, mitte) und der anschließenden Phasenumwandlung in eine zweite kristalline Phase QN3 (blaue Linie, oben) bei den jeweils angegebenen Temperaturen. Die angegebenen Zeiten t beziehen sich auf die Haltedauer bei der jeweiligen Temperatur. Rechts: Röntgendiffraktogramme der beiden kristallinen Phasen QN2 (grün) und QN3 (blau) nach jeweils vollständiger Umwandlung im Vergleich, gemessen bei 200 K (–73 °C) und 15 Stunden Akkumulationszeit. Zur Untergrundkorrektur wurde der Beitrag der amorphen Phase abgezogen (Röntgendiffraktogramme für 2θ mit $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$).

Abbildung 4.43 zeigt links Röntgendiffraktogramme eines charakteristischen Temperaturverlaufes.

Zunächst liegt bei 123 K (–150 °C) die unterkühlte Flüssigkeit vor, die einen breiten amorphen Streubeitrag zum Röntgendiffraktogramm liefert und bis 200 K (–73 °C) detektierbar ist (s. Abbildung 4.43 links, rote Linie unten). Bei 205 K (–68 °C) sind nach einer Stunde deutliche Reflexe einer kristallinen Phase auf dem Difraktogramm der Flüssigkeit erkennbar. Die Temperatur des Phasenübergangs stimmt relativ gut mit der mittels dielektrischer Spektroskopie detektierten Temperatur überein, d.h. hier bildet sich Phase QN2. Die Kristallisation wurde isotherm beobachtet, bis nach zwei Stunden der Beitrag der amorphen Phase weitgehend abgenommen hatte und keine weiteren Än-

derungen mehr detektierbar waren. Anschließend wurde die Temperatur schrittweise im 20 Minutentakt jeweils um 5 K angehoben, bis sich bei 225 K (-48°C) erneute Änderungen im Röntgendiffraktogramm zeigten. Diese ließen deutlich eine Phasenumwandlung von der ersten kristallinen Phase zu einer weiteren kristallinen Phase mit anderen Reflexen erkennen (s. Abbildung 4.43 links). Die Temperatur stimmt wie bei der ersten Phasenumwandlung gut mit der Temperatur aus der dielektrischen Spektroskopie überein. Dem Vorgang lässt sich die Phasenumwandlung von QN2 nach QN3 zuordnen. Nach fünf Stunden bei 225 K konnten keine weiteren Signaländerungen mehr beobachtet werden (vgl. Abbildung 4.43 links, blaue Linie oben).

Weitere Temperaturerhöhung um jeweils 5 K führte ab 235 K (-38°C) zu einem stetigen Verschwinden der Reflexe der zweiten kristallinen Phase bis schließlich keinerlei Signale des Quinaldins mehr erkennbar waren (s. Abbildung B1 im Anhang, S. 185), weder Reflexe einer kristallinen Phase noch ein breiter Streubeitrag einer amorphen Phase. Am Ende ist nur noch das Untergrundsignal vom Probenhalter erkennbar. Zeitgleich stieg der Druck in der vakuumisolierten Probenkammer von 10^{-6} mbar auf 10^{-3} mbar an. Diese Beobachtungen lassen sich auf die Sublimation der Substanz zurückführen. Der Übergang vom kristallinen Zustand in die flüssige Phase beim Schmelzpunkt bei etwa 266 K konnte bei diesem experimentellen Aufbau somit nicht beobachtet werden.

Die XRD-Messungen bei variabler Temperatur (VTXRD) bestätigen die Ergebnisse der dielektrischen Messungen sowie der DSC-Messungen. So konnten im Bereich von 123 K bis 235 K drei verschiedene Phasen beobachtet werden, die amorphe Phase der unterkühlten Flüssigkeit sowie zwei verschiedene kristalline Phasen. Abbildung 4.43 zeigt rechts Röntgendiffraktogramme der beiden kristallinen Phasen mit 15 Stunden Akkumulationszeit mit einem deutlich verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis. Für diese Messungen wurde die Temperatur der jeweils vorliegenden Phase wieder auf 200 K abgesenkt. Bei beiden kristallinen Phasen hatte dies keinerlei Änderungen oder einen erneuten Phasenübergang zur Folge, was das Ergebnis der DSC-Messungen zweier irreversibler Phasenübergänge bestätigt. Auch nach über 19 Stunden war die jeweils vorliegende Phase stabil, sowohl QN2 wie auch QN3. Der Phasenübergang von Phase QN2 nach QN3 ist also irreversibel, d.h. die beiden Phasen stehen monotrop zueinander in Beziehung.

Die Temperaturen der Phasenübergänge in den VTXRD-Messungen liegen in den Temperaturbereichen, bei denen in den dielektrischen Messungen die Phasenübergänge detektiert werden konnten. Allerdings erfolgten sie bei niedrigeren Temperaturen und liefen schneller ab als in den dielektrischen Messungen beobachtet. So trat der erste Phasenübergang bei 205 K auf und war, soweit röntgendiffraktometrisch detektierbar, nach etwa zwei Stunden vollständig abgeschlossen, wohingegen der gleiche Phasenübergang bei 210 K nach den dielektrischen Messungen ungefähr sechs Stunden benötigte. Das gleiche Verhalten konnte auch bei der zweiten Phasenumwandlung beobachtet werden. In den VTXRD-Messungen benötigte dieser bei 225 K etwa fünf Stunden. Die Tendenz, dass dieser Phasenübergang deutlich langsamer erfolgt als der erste, spiegelt sich auch in den VTXRD-Messungen wieder. Diese Beobachtungen sind wahrscheinlich auf die zur Temperaturisolation benötigte Druckreduktion in der Kühlkammer zurückzuführen und einer damit verbundene Verschiebung der Phasenübergangsgrenze. Die dielektrischen wie auch die DSC-Messungen erfolgten bei Atmosphärendruck.

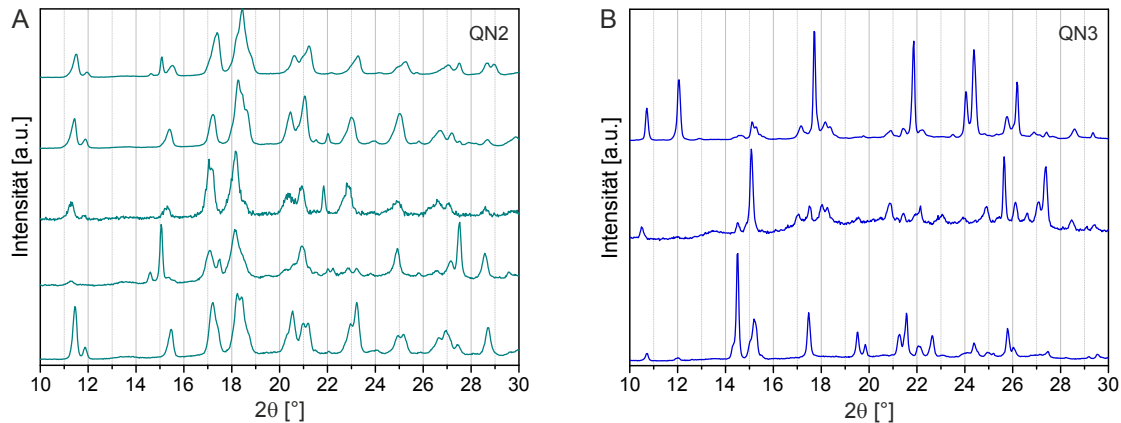


Abbildung 4.44: Röntgendiffraktogramme der beiden kristallinen Phasen QN2 (A) und QN3 (B) aufgezeichnet im Verlauf mehrerer Kristallisationsprozesse in Bragg-Brentano-Geometrie (2θ mit $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$).

Die Röntgendiffraktogramme aus unterschiedlichen Kristallisationsprozessen von der jeweils gleichen kristallinen Phase weisen deutliche Unterschiede auf, insbesondere die relativen Intensitäten der Reflexe variieren stark. Die Lage der Signale stimmen aber soweit mit einander überein, dass sich doch das Auftreten derselben zwei kristallinen Phasen vermuten lässt. Die verschiedenen Difraktogramme der beiden kristallinen Phasen QN2 und QN3 sind in Abbildung 4.44 gezeigt. Die großen Unterschiede sind auf den Aufbau der Probenkammer zurückzuführen bzw. liegen in der Art des Experimentes begründet. So wird die Probe flüssig in die Probenkammer eingebracht und erstarrt dann beim Abkühlen. Die Kristallisation lässt sich nicht optisch verfolgen, wird aber vermutlich von einer oder mehreren Keimstellen ausgehend fortschreiten. Als Folge davon liegt eine Orientierung der Kristallite vor, keine zufällige Verteilung wie bei einem Pulver. Aufgrund des Messaufbaus lässt sich die Probe nicht rotieren, dies führt zu einer weiteren Verringerung der Probenstatistik. Daher ist es möglich, dass Reflexe bestimmter Ebenen, die ungünstig zum eintretenden Strahl orientiert sind, eventuell ganz fehlen bzw. in variierender Signalintensität auftreten, je nachdem wie die Probe in dem entsprechenden Durchlauf auskristallisiert ist. Leichte Verschiebungen könnten durch eine Abweichung in der Probenhöhe verursacht werden, da sich das Volumen der Proben beim Erstarren verringert, was einen Höhenfehler zur Folge hat.

Versuche, aus diesen Difraktogrammen die Einheitszellen der beiden kristallinen Phasen zu indizieren, lieferten kein eindeutiges Resultat. Die Qualität der Difraktogramme ist für eine Strukturlösung nicht ausreichend hoch. Die Eigenschaften des Difraktometers limitierten sowohl die Zeitauflösung, die intrinsische Auflösung sowie die Datenqualität. Dazu kommt noch die verringerte Probenstatistik durch die Polykristallinität der Probe mit bevorzugter Orientierung der Kristallite.

Die Laborexperimente geben aber eine gute Übersicht des Kristallisationsprozesses. Für die vollständige Beschreibung des Kristallisationsprozesses und speziell für die Detektion und Strukturlösung der intermediären Form werden jedoch hochauflösende Daten

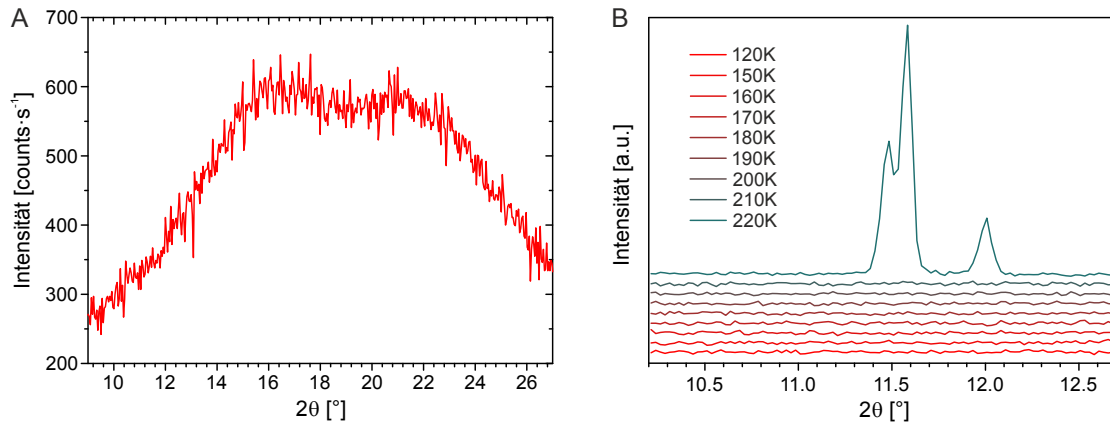


Abbildung 4.45: **A** Diffraktogramm der unterkühlten Flüssigkeit von Quinaldin bei 120 K, **B** Diffraktogramme der Kristallisation von Quinaldin während eines Temperaturverlaufes im Bereich von $10.2^\circ 2\theta$ bis $12.7^\circ 2\theta$ (2θ mit $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$).

benötigt. Die Charakterisierung des Kristallisationsprozesses von Quinaldin mit hochauflösender Röntgenpulverdiffraktometrie erfolgte an geeigneten Synchrotron-Experimentierstationen. Hier war es möglich Röntgendiffraktogramme des kompletten Kristallisationsprozesses von Quinaldin mit hoher Qualität bei verschiedenen Heizraten aufzuzeichnen.

Ein Kristallisationsexperiment von Quinaldin wurde an der Spanish CRG Beamline (BM25A) der ESRF mit Synchrotron-Röntgenstrahlung in Transmissionsgeometrie durchgeführt (vgl. Kapitel 3.2.1, S. 40). Mit einem Kryojet erfolgte die schnelle Abkühlung des in Kapillaren präparierten flüssigen Quinaldins von Raumtemperatur auf 120 K. Anschließend wurde die Temperatur der Probe schrittweise erhöht. In Abbildung 4.45A ist das bei 120 K aufgezeichnete Röntgendiffraktogramm der Quinaldin-Probe dargestellt, welches den breiten amorphem Streubeitrag der unterkühlten Flüssigkeit (QN1) aufweist. Die Röntgendiffraktogramme der Kristallisation von Quinaldin während eines Temperaturverlaufs, begonnen mit der unterkühlten Flüssigkeit von Quinaldin (QN1) bei 120 K (unten, rote Linie), sind in Abbildung 4.45B gezeigt. Die Diffraktogramme weisen bis einschließlich 210 K den breiten Streubeitrag der amorphen unterkühlten Flüssigkeit auf, was im ausgewählten Bereich $10.2^\circ 2\theta$ bis $12.7^\circ 2\theta$ als flacher Untergrund erscheint. Bei 220 K treten erste Reflexe auf, die die Kristallisation der Probe anzeigen, was mit den bisherigen Ergebnissen gut übereinstimmt.

Die Kristallisationstemperatur in den Synchrotron-Experimenten ist etwas höher als bei den im Labor durchgeführten Experimenten (205 K). Dies liegt vermutlich an der höheren Heizrate. Die Heizrate wurde hier relativ hoch gewählt, um durch das schnelle Erreichen einer hohen Temperatur eine Keimbildung an vielen Stellen in der Probe und somit eine gute Probenstatistik und kaum Orientierung der Kristallite zu erzielen. Hier wurde die Temperatur stufenweise um jeweils 5 K alle zwei Minuten angehoben, wohingegen die Haltedauer bei einer Temperatur in den vorherigen Experimenten jeweils mindestens 20 Minuten, zum Teil auch deutlich länger betrug. Hierdurch verschiebt sich

der Kristallisationspunkt gegenüber den dielektrischen Messungen und den XRD-Messungen in den vorherigen Experimenten bei 205 K zu höheren Temperaturen von 220 K. Bei einer höheren Heizrate steht deutlich weniger Zeit für die Kristallisation zur Verfügung und diese erscheint somit später, d.h. bei höheren Temperaturen. Zudem erfolgten die Experimente am Synchrotron bei Atmosphärendruck, während die Laborexperimente in einer vakuumisolierten Kühlkammer durchgeführt wurden. Der Druckunterschied und eine damit verbundene mögliche Verschiebung der Phasengrenzen könnte ebenfalls zur leichten Temperaturdiskrepanz beitragen.

Abbildung 4.46 vergleicht das Diffraktogramm der hier kristallisierten Phase mit den beiden im Labor beobachteten kristallinen Phasen QN2 und QN3. Das Beugungsmuster lässt sich der reinen kristallinen Phase QN2 zuordnen. Die Datenqualität der aufgezeichneten Beugungsmuster war leider nicht hoch genug, um daraus die Einheitszelle der Kristallstruktur von Phase QN2 zu indizieren.

An der MS-Powder Beamline am SLS erfolgten die Kristallisationsexperimente in Transmissionsgeometrie, wobei die Probe in einer rotierenden Kapillare im Strahlengang platziert wurde (vgl. Kapitel 3.2.1, S. 39). Mit einem Cryojet wurde die Probe durch einen mit Flüssigstickstoff gekühlten Hüllgasstrom bei Atmosphärendruck auf die gewünschten Temperaturen gekühlt. Hier konnte der vollständige Kristallisationsprozess von Quinaldin im Temperaturbereich von 160 K bis 295 K ausgehend von der unterkühlten Flüssigkeit unterhalb des Glasübergangs bei 183 K verfolgt werden.

In Abbildung 4.47 sind typische Röntgendiffraktogramme von Quinaldin dargestellt, die während eines Temperaturverlaufs aufgezeichnet wurden. Die Diffraktogramme zu Beginn des Experiments bei 160 K weisen nur den breiten Streubeitrag einer amorphen Phase auf (rote Linie unten), welcher der unterkühlten Flüssigkeit (QN1) zugeordnet werden kann. Bei 220 K traten ersten Reflexe im Diffraktogramm auf, welche die Kristallisation der Probe kennzeichnen. Von dieser Temperatur an blieb die Probe kristallin und wies keine weiteren Transformationen auf bis der Schmelzpunkt von Quinaldin zwischen 265 K und 270 K erreicht war. Der Übergang in den flüssigen Aggregatzustand führt zu einem amorphen Streubeitrag im Diffraktogramm.

Analog der Messungen an der ESRF wurde auch hier die Heizrate relativ hoch gewählt, wodurch sich hier ebenfalls der Kristallisationspunkt gegenüber den dielektrischen Messungen und den XRD-Messungen im Labor bei 205 K zu höheren Temperaturen von 220 K verschiebt. Bei langsameren Heizraten ergab sich eine Kristallisation schon bei

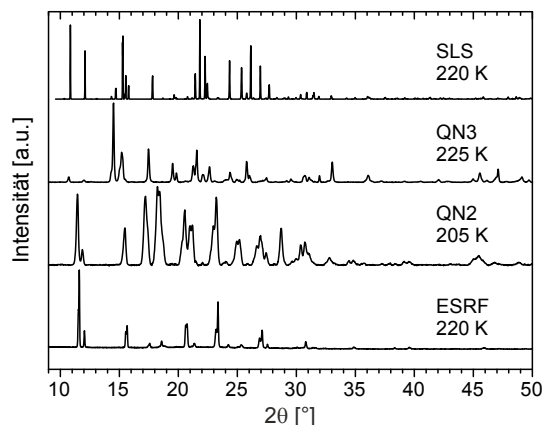


Abbildung 4.46: Röntgendiffraktogramme der im Labor, an der ESRF und der SLS kristallisierten Quinaldin-Phasen mit ihrer jeweiligen Phasenbildungstemperatur (2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$).

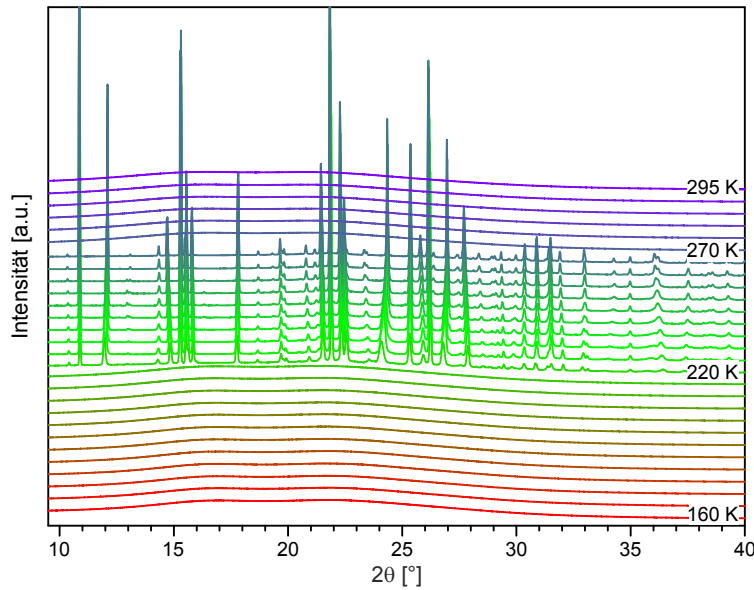


Abbildung 4.47: Röntgendiffraktogramme der Kristallisation von Quinaldin im Temperaturverlauf an der SLS, aufgezeichnet in Transmissionsgeometrie, begonnen bei 160 K (unten, rote Linie) bis 295 K (oben, violette Linie), 2θ mit $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$.

210 K. Die Kristallisationstemperatur stimmt mit der an der ESRF beobachteten überein.

In allen Durchgängen zeigten sich nach dem ersten Phasenübergang in eine kristalline Phase bei weiterer Temperaturerhöhung kaum noch Änderungen im Diffraktogramm, zumindest keine die einen Übergang von einer kristallinen Phase in eine andere kristalline Phase anzeigen, wie bei den Experimenten im Labor beobachtet. Die Diffraktionsmuster können nur einer kristallinen Phase zugeordnet werden. Es sind lediglich leichte Verschiebungen einzelner Reflexe erkennbar, die kontinuierlich mit dem Temperaturanstieg auftreten, zum Beispiel bei $12.03^\circ 2\theta$ und bei $24.22^\circ 2\theta$. Diese werden vermutlich von einer Volumenänderung der Elementarzelle in Abhängigkeit von der Temperatur und nicht von einem Phasenübergang hervorgerufen, d.h. einer Expansion der Einheitszelle mit steigender Temperatur. Auch bei einer langsameren Heizrate kristallisierte stets nur diese eine kristalline Phase.

Das Diffraktogramm dieser kristallinen Phase stimmt gut mit dem der in den Laborexperimenten beobachteten zweiten kristallinen Phase QN3 überein (s. Abbildung 4.46). In allen Experimenten am SLS erfolgte die direkte Kristallisation der Phase QN3 aus dem amorphen Präkursor ohne eine vorhergehende Bildung der intermediären Phase QN2, die dann eine Umwandlung zum Polymorph QN3 erfuhr. In vorhergehenden Experimenten kristallisierte Phase QN2 vor der Umwandlung zum Polymorph QN3.

In den Laborexperimenten trat QN3 ab Temperaturen über 225 K auf und ihr ging stets die Kristallisation der Phase QN2 aus der unterkühlten Flüssigkeit ab etwa 205 K voraus. Auch im anderen Synchrotron-Experiment kristallisierte Phase QN2 aus der unterkühlten Flüssigkeit. Die direkte Kristallisation von Phase QN3 aus dem amorphen Präkursor konnte nur am SLS beobachtet werden. Daher könnte die Phase QN2 eine metastabile Phase von Quinaldin sein, die nur unter bestimmten Bedingungen kristallisiert.

Eine mögliche Erklärung liegt im unterschiedlichen Probenaufbau, welcher schematisch in Abbildung 4.48 dargestellt ist. Bei beiden Aufbauten, an denen die höchstwahrscheinlich metastabile und kinetisch begünstigte Phase QN2 kristallisierte, weist die Probensubstanz Grenzflächen mit vermutlich unterschiedlichem chemischen Potenzial gegenüber der Bulksubstanz auf. Im Labor erfolgte die Kühlung der Probe von unten über den metallischen Probenträger, die Probe weist eine zum Vakuum der Probenkammer exponierte Oberfläche auf (vgl. Abbildung 4.48A). An dieser wird die Beweglichkeit der Moleküle höher sein als im Bulk der Probe. Ebenso könnte hier eine geringfügig höhere Temperatur vorliegen.

Der Aufbau an der ESRF weist ebenfalls eine Grenzfläche auf. Die Kühlung der in Kapillaren vorliegenden Probe erfolgte hier mit einem Kryojet senkrecht von der Seite der Kapillare. Um ein Kondensieren und Kristallisieren von Wassermolekülen aus der Luft im Flüssigstickstoff-gekühlten Gasstrom des Kryojets zu verhindern, wird dieser von einem weiteren warmen Gasstrom umhüllt (vgl. Abbildung 4.48B). Dies führt in der Kapillare zu einem begrenzten gekühlten Bereich, der an Bereiche mit deutlich höherer Temperatur anschließt. Hier wird eine Grenzfläche zwischen festem, unterkühlten Quinaldin und flüssigem Quinaldin vorliegen. An diesen Grenzflächen könnte die Beweglichkeit der Moleküle so erhöht sein, dass die Kristallisation einer metastabilen Phase, nämlich QN2 erfolgt.

Dahingegen wird die Kapillare beim Aufbau an der SLS entlang ihrer Achse gekühlt, so dass die Kapillare wie auch die gesamte Probe die gleiche Temperatur aufweisen sollte und sich keine Grenzfläche mit Molekülen höherer Beweglichkeit ergibt (vgl. Abbildung 4.48C). Hier könnte nun die Keimbildung von Phase QN3 gegenüber QN2 begünstigt sein. Die Tatsache, dass beide Modifikationen bei 220 K kristallisieren können, jedoch bei der Kristallisation von QN2 keinerlei Anteil an QN3 beobachtet werden konnte, deutet daraufhin, dass bei Phase QN2 eventuell eine höhere Keimbildungsrate wie auch eine größere Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zur Phase QN3 vorliegt. Eine gleichzeitige Kristallisation beider Phasen nebeneinander konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Die Datenqualität der an der SLS aufgezeichneten Diffraktionsmuster war ausreichend, um daraus die Kristallstruktur der kristallinen Phase QN3 bestimmen zu können. In Abbildung 4.49 sind Röntgendiffraktogramme von drei verschiedenen Kristallisationsverläufen am SLS gezeigt. Die Lage der Reflexe stimmt sehr gut miteinander überein, selbst bei Berücksichtigung der Reflexe, die einer leichten temperaturabhängigen Verschiebung unterliegen, so dass sich die Diffraktogramme einer einzigen kristallinen Phase zuordnen lassen, deren Kristallisation ab 210 K bis 220 K einsetzt. Die Transmissionsmessungen mit rotierender Kapillare führen zu einer deutlichen Verbesserung der Datenqualität.

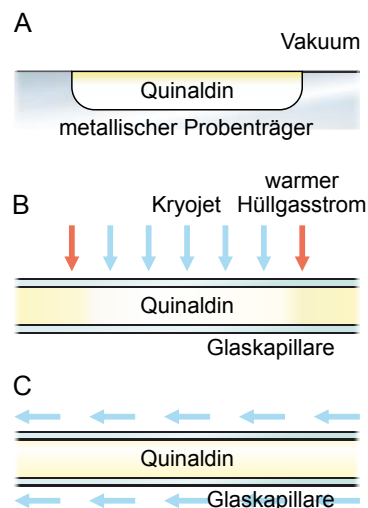


Abbildung 4.48: Schematische Darstellung der Probenumgebung beim Aufbau im Labor (A), an der ESRF (B) und an der SLS (C).

Die relativen Intensitäten der Reflexe in den Diffraktogrammen variieren jedoch bei jedem Kristallisationsexperiment. Dies lässt sich wie im Labor auf den Kristallisationsprozess mit Kristallkeimbildung und Kristallwachstum aus der unterkühlten, amorphen Flüssigkeit als Präkursor zurückführen. Ist beim Temperaturverlauf eine ausreichend hohe Temperatur erreicht oder genügend Zeit verstrichen, werden sich in der Probe verteilt an einigen Stellen Kristallisationskeime bilden, von denen dann das weitere Kristallwachstum erfolgt. Somit ergibt sich eine polykristalline Probe mit unterschiedlich großen Kristallkörnern in der Kapillare, welche nicht zufällig verteilt und auch nicht unbedingt mit regelloser Orientierung angeordnet sein müssen. So kann durchaus auch eine bevorzugte Orientierung der Kristallite vorliegen, z.B. entlang der Kapillarachse.

Beide Faktoren reduzieren die stochastische Verteilung der Kristallite in der Probe. So liegen einige Netzebenen häufiger, andere seltener in Reflexionsbedingung zum einfallenden Röntgenstrahl als es in einem perfekten Pulver, mit gleichgroßen Kristalliten in völlig regelloser Anordnung, der Fall wäre.

Dies wird auch der Grund sein, dass eine Indizierung des Röntgendiffraktogramms der Phase QN2 nicht möglich war. Hier wird vermutlich die Orientierung der Kristalle so ungünstig sein, dass wichtige Reflexe fehlen und eine Lösung der Kristallstruktur erschwert wird.

Die Datensätze mit einer nicht zufälligen Verteilung der vermutlich auch unterschiedlich großen Kristalle verhinderte eine Rietveld-Verfeinerung der bestimmten Kristallstruktur von Phase QN3. Abbildung 4.50 stellt die triklinische Einheitszelle des Quinaldin-Polymorphs QN3 dar.

Die unzureichende Probenstatistik der Kristallite in der Kapillare, welche die unterschiedlichen relativen Intensitäten der Reflexe zur Folge hat, könnte eventuell durch eine

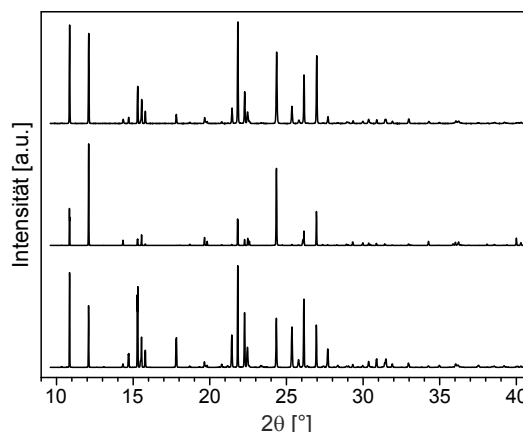


Abbildung 4.49: Röntgendiffraktogramme der wiederholten Kristallisationsexperimente am SLS, aufgezeichnet bei 260 K, 2θ mit $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$.

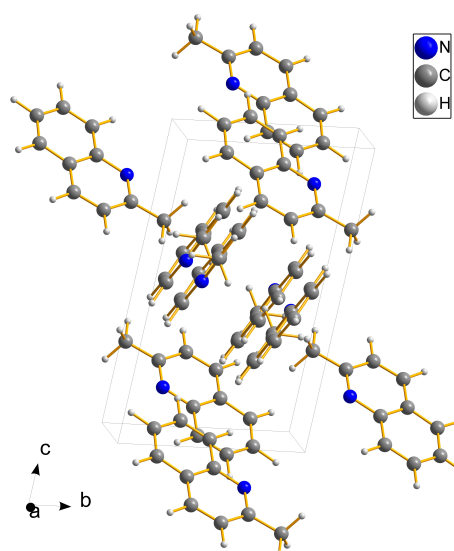


Abbildung 4.50: Einheitszelle der Kristallstruktur der kristallinen Phase QN3 von Quinaldin.

4 Ergebnisse und Diskussion

mehrfache Wiederholung des gesamten Kristallisationsexperimentes und anschließende Mittelung aller Diffraktogramme bei einer ausgewählten Temperatur ausgeglichen oder zumindest etwas verbessert werden.

Diskussion der Charakteristika der Kristallisation von Quinaldin aus der amorphen Phase

Für das Quinaldin konnten im Temperaturbereich von 120 K bis zum Schmelzpunkt bei etwa 266 K im Labor drei verschiedene Phasen detektiert werden. Die amorphe Ausgangsphase QN1 kristallisierte bei 200 K – 220 K zur Form QN2, welche im Anschluss bei 210 K – 230 K eine Phasenumwandlung zur kristallinen Form QN3 durchlief.

Zusätzlich zur unterkühlten Flüssigkeit sind auch die beiden kristallinen Phasen dielektrisch aktiv und weisen somit molekulare Dynamik auf. Dieser Umstand ist die Voraussetzung dafür, dass die Phasenumwandlungen im Detail mit Hilfe der dielektrischen Spektroskopie studiert werden können. Die spektrale Form der dielektrischen Spektren der drei Phasen unterscheiden sich deutlich von einander, ändern sich aber für eine Phase jeweils nur wenig mit der Temperatur, was für kooperative Dynamiken innerhalb der Phase charakteristisch ist. Die Stärke des Relaxationssignals der beiden kristallinen Phasen ist kleiner als das der unterkühlten Flüssigkeit. Insbesondere die vermutlich thermodynamisch stabilere Form QN3 weist nur noch ein sehr schwaches Signal auf. In beiden kristallinen Phasen muss noch eine Reorientierung der Dipole im angelegten Feld möglich sein, wenn auch deutlich eingeschränkter als in der unterkühlten Flüssigkeit.

Da das Molekül sterisch flach und starr ist, muss eine Bewegung immer die Reorientierung des gesamten Moleküls involvieren und eine kooperative Dynamik der Moleküle in beiden kristallinen Phasen vorliegen. Da die Relaxationsstärke der Phasen in der Reihenfolge von QN1 über QN2 nach QN3 immer weiter abnimmt, wird hier eine immer weiter fortschreitende räumliche Einschränkung der molekularen Dynamik erfolgen. Das Ausmaß der jeweiligen kooperativen Bewegung muss deutlich reduziert sein, d.h. die Bewegung ist in QN3 räumlich am stärksten eingeschränkt. Das Maximum des Relaxationspeaks von Phase QN3 liegt bei einer gegebenen Temperatur bei höheren Frequenzen als von Phase QN2, die vorliegende molekulare Bewegung ist also schneller als diejenige von Phase QN2. Vermutlich liegt bei beiden kristallinen Phasen eine mehr oder weniger eingeschränkte Rotation der Moleküle um eine Achse senkrecht zur Molekülebene vor, wobei eine volle Rotation um diese Achse aber nicht möglich ist, da diese nicht die starke Reduktion der Relaxationsstärke hervorrufen würde [225]. In der Kristallstruktur der Phase QN3 sind immer jeweils zwei Moleküle parallel zueinander und zeigen π - π -Wechselwirkung der beiden Ringsysteme (vgl. Abbildung 4.50). Möglicherweise besteht die Bewegung der Moleküle in einer leichten Verschiebung der parallel angeordneten Quinaldin-Moleküle gegeneinander.

Da auch diese bislang als stabil identifizierte Quinaldin-Phase (QN3) noch kooperative molekulare Dynamiken aufweist, stellt sich die Frage, ob eine weitere (dielektrisch inaktive) Phase ohne molekulare Dynamik, z.B. bei tiefen Temperaturen, oder für andere Isomere des Quinaldins nachgewiesen werden kann.

Die unterschiedliche Natur der beiden kristallinen Phasen QN2 und QN3 konnte mit

Hilfe von XRD-Messungen belegt werden. Es konnten eindeutig zwei verschiedene, kristalline Phasen identifiziert werden. In Übereinstimmung mit den dielektrischen und den DSC-Experimenten, kann das Diffraktogramm bei Temperaturen ab 205 K der Phase QN2 und das bei Temperaturen zwischen 220 K und 230 K der Phase QN3 zugeordnet werden. Die Anzahl der Bragg Reflexe in Phase QN2 ist nicht signifikant kleiner als in Phase QN3. Daher lässt sich nicht feststellen, ob die Symmetrie einer der Kristallstrukturen der beiden Phasen höher ist.

XRD wie auch die dielektrische Spektroskopie und die DSC-Experimente deuten darauf hin, dass beide Phasenübergänge im Quinaldin monotrope Phasenumwandlungen sind, da keine Umkehrung nach der erneuten Abkühlung der entsprechenden neuen Phase beobachtet werden konnte. Die Phase QN3 wird also thermodynamisch stabiler sein als Phase QN2.

Zumindest bei der metastabilen Phase QN2 wird hier vermutlich ein plastisch-kristalliner Festkörper vorliegen, wie es z.B. für Ethanol, Cyanoadamantan oder Caffein berichtet ist [184, 226–228].

Zusammenfassung

Die organische Flüssigkeit Quinaldin weist im Temperaturbereich von 120 K bis zum Schmelzpunkt bei etwa 266 K drei verschiedene Phasen auf, die mit dielektrischer Spektroskopie, dynamischer Differenzkalorimetrie und Röntgendiffraktometrie charakterisiert werden konnten.

Ausgehend von der amorphen, unterkühlten Flüssigkeit (Phase QN1) konnten zwei Übergänge in verschiedene kristalline, dielektrisch weiterhin aktive Phasen QN2 und QN3 zeitaufgelöst beobachtet werden. Auf diese Weise konnte nicht nur die Reorientierungsdynamik in den verschiedenen Phasen, sondern ebenfalls die Phasenumwandlung mit dielektrischer Spektroskopie verfolgt werden.

Die erste, exotherme Phasenumwandlung zeigte sich im Bereich von 200 K bis 220 K, je nach angelegter Heizrate. Diese zunächst gebildete metastabile Phase QN2 erfährt schließlich einen zweiten, endothermen Phasenübergang im Bereich von 210 K – 230 K in die höher geordnete und vermutlich thermodynamisch stabile Phase QN3. Diese weist ein endothermes Schmelzsignal bei 266 K auf. Die amorphe Phase QN1 zeigt noch eine ausgeprägte Glasübergangsstufe bei 183 K. Beide Phasenumwandlungen sind diffusionskontrolliert und erfolgen irreversibel. Die stark unterkühlte, hochviskose Flüssigkeit fungiert als Präkursorphase für die Bildung einer metastabilen Phase.

Die Kristallisation der metastabilen Phase vor der Phasenumwandlung ins zweite Polymorph konnte nur bei Probengeometrien beobachtet werden, die tendenziell eine stärker heterogene Kristallisation begünstigten und mehr Phasengrenzflächen aufwiesen. Beim Aufbau mit weniger Phasengrenzflächen in der Probengeometrie kristallisierte die thermodynamisch stabile kristalline Form direkt aus der amorphen Vorläuferphase.

Die Phasenumwandlungen konnten auch mit röntgendiffraktometrischen Verfahren zeitaufgelöst nachverfolgt werden. So konnte der Übergang der unterkühlten Flüssigkeit in eine erste kristalline Phase beobachtet werden, die sich anschließend in eine weitere kristalline Form umwandelte. Die beiden Phasen unterscheiden sich eindeutig in

ihrem Röntgendiffraktogramm. Über Beugungsexperimente mit Synchrotron-Röntgenstrahlung konnten qualitativ hochwertige Diffraktogramme gewonnen werden und die Kristallstruktur der zweiten kristallinen Phase gelöst werden.

Da beide kristallinen Phasen noch dielektrisch aktiv sind, d.h. noch kooperative molekulare Dynamiken vorhanden sind, handelt es sich wahrscheinlich um plastische Kristalle. Die triklinische Einheitszelle der Kristallstruktur der thermodynamisch stabileren Phase QN3 weist jeweils zwei parallel angeordnete Quinaldin-Moleküle auf. Eine minimale Verschiebung der starren Ringsysteme mit ihren delokalisierten π -Systemen gegeneinander könnte möglich sein und die Ursache der noch messbaren molekularen Dynamik im Kristall sein.

4.2 Kristallisation aus der Lösung

4.2.1 Kristallisationsprozess von Nifedipin

Neben der in Kapitel 4.1.1 ab S. 55 beschriebenen Kristallisation aus der amorphen Phase wurde die Kristallisation des Nifedipins auch aus der Lösung untersucht, welche im folgenden Abschnitt vorgestellt werden soll. Zunächst wird der beobachtete Kristallisationsprozess aus der Lösung im schwebenden Tropfen in einem Ultraschall-Levigator näher beschrieben. Der Kristallisationsprozess von Nifedipin wird dann in Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel untersucht und diskutiert (ab S. 126). Im Anschluss erfolgt ab Seite 135 die Analyse des Einflusses der relativen Luftfeuchtigkeit auf die Kristallisation. Der Abschnitt schließt mit einer Zusammenfassung über den Kristallisationsprozess von Nifedipin aus der Lösung (ab S. 138).

Kristallisation aus der Lösung im Ultraschall-Levigator

Die Kristallisation von Nifedipin aus der Lösung wurde im schwebenden Tropfen in einem Ultraschall-Levigator als Probenhalter untersucht. Eine ausführliche Beschreibung des verwendeten Aufbaus findet sich in Kapitel 3.2.1 auf Seite 40. Die Verwendung von levitierten Tropfen als Probenumgebung ermöglicht eine Charakterisierung des Kristallisationsprozesses ohne den Einfluss von Oberflächen wie Behälterwänden. Die Kristallisation von Nifedipin aus neun verschiedenen Lösungen in den organischen Lösungsmitteln Aceton, Acetonitril, Chloroform, Dichlormethan, Ethanol, Ethylacetat, Isopropanol, Methanol und Tetrahydrofuran wurde untersucht (vgl. Abschnitt 3.1.3, S. 32). Über die Oberfläche des Tropfens verdunstet das eingesetzte Lösungsmittel, wodurch es zur Konzentrationserhöhung im Tropfen kommt, bis schließlich die Kristallisation einsetzt. Der gesamte Kristallisationsprozess ausgehend von der Lösung wurde bis zum lösungsmittelfreien, festen Endprodukt *in situ* mit zeitaufgelöster Weitwinkelröntgenstreuung (WAXS) und Raman-Spektroskopie simultan verfolgt. Die Kristallisationen aus den verschiedenen Lösungsmitteln erfolgten des Weiteren bei zwei verschiedenen relativen Luftfeuchtigkeiten (%RH) von 20 %RH und 60 %RH. Dabei wurde die relative Luftfeuchte über einen säulenartigen Stickstoffgasstrom um Reflektor und Tropfen variiert (vgl. Abschnitt 3.2.1, S. 40).

Die Methodenkombination aus WAXS und Raman-Spektroskopie erlaubt die eindeutige Identifizierung von amorphen Phasen, sowie der Lösung und ebenso der kristallinen Phasen der Substanz Nifedipin und somit eine Verfolgung des gesamten Kristallisationsprozesses. Die Raman-Spektren der Nifedipin-Phasen unterscheiden sich in charakteristischen Banden, die in Kapitel 4.1.1 ausführlich beschrieben sind. Tabelle 4.2 auf Seite 79 führt die Raman-Banden mit ihrer möglichen Zuordnung auf. Über WAXS können die verschiedenen Kristallstrukturen der Nifedipin-Formen eindeutig anhand ihrer unterschiedlichen Röntgendiffraktogramme differenziert werden. Abbildung 4.51 zeigt die Raman-Spektren aller in dieser Arbeit beobachteten Nifedipin-Formen zusammen mit ihrem jeweiligen Röntgenpulverdiffraktogramm. Diese wurden verwendet, um die im Verlauf der Kristallisation auftretenden Phasen eindeutig zu identifizieren.

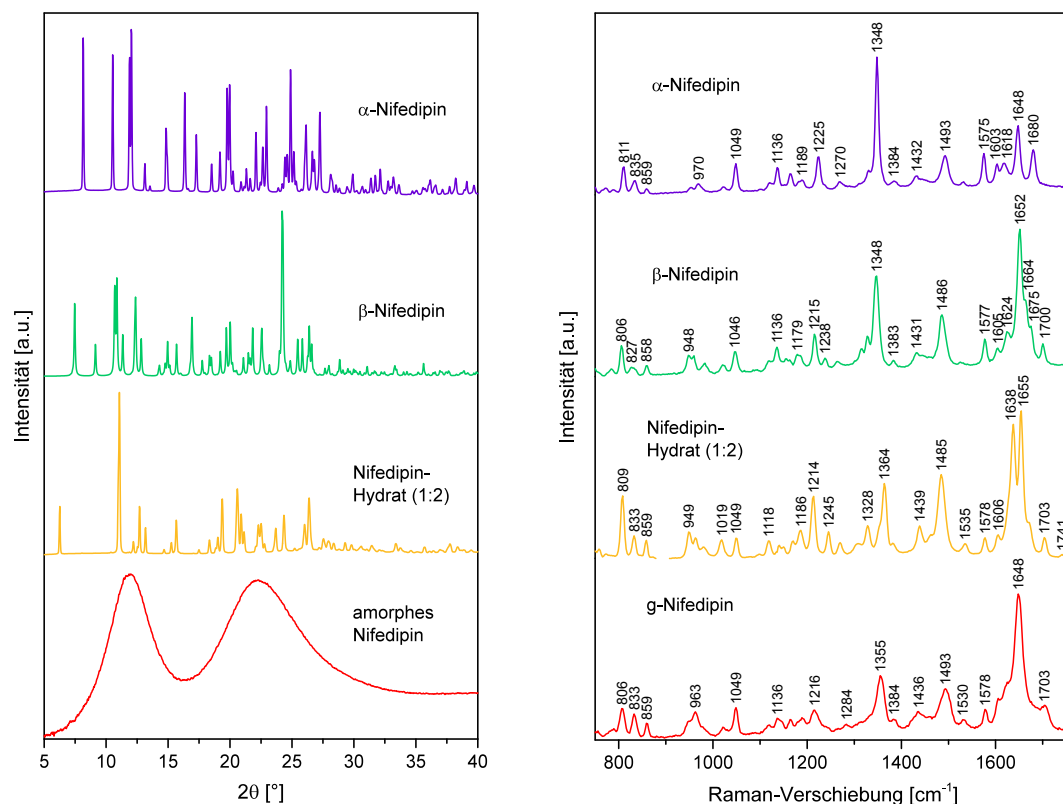


Abbildung 4.51: Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) aller in dieser Arbeit beobachteten kristallinen und amorphen Phasen des Nifedipins. Röntgendiffraktogramme von α -Nifedipin, β -Nifedipin und dem Nifedipin-Hydrat berechnet aus Einkristalldaten (α : BIC-CIZ, CSD, β : Gunn *et al.* [54]), von g-Nifedipin gemessen an der unterkühlten Schmelze, 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$; Raman-Spektren mit $\lambda = 785\text{ nm}$, $I = 6.4\text{ W/cm}^2$, $5 \times 5\text{ s}$).

Einfluss des Lösungsmittels auf die Kristallisation von Nifedipin im schwebenden Tropfen

Im folgenden Abschnitt sollen die aus den verschiedenen Lösungsmitteln beobachteten Kristallisationswege vorgestellt werden. Zunächst werden die Daten für eine Luftfeuchte von 60 %RH exemplarisch gezeigt.

Abbildung 4.52 zeigt die während der Kristallisation aus Methanol *in situ* aufgenommenen Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren. Die Röntgendiffraktogramme zeigen zunächst einen breiten amorphen Streubeitrag, der hauptsächlich dem Lösungsmittel zugeordnet werden kann (Abbildung 4.52 links oben, 14 s). Die simultan aufgenommenen Raman-Spektren zeigen zu Beginn die sehr intensiven Raman-Banden des Lösungsmittels. Ein vollständiges Spektrum des reinen Lösungsmittels kann im Anhang in Abbildung A8 eingesehen werden (S. 184). Im Verlauf der fortschreitenden Verdunstung des Lösungsmittels nehmen die Banden des Lösungsmittels kontinuierlich an Intensität ab. 90 s nach Beginn des Experiments sind im Raman-Spektrum neben den Signalen des

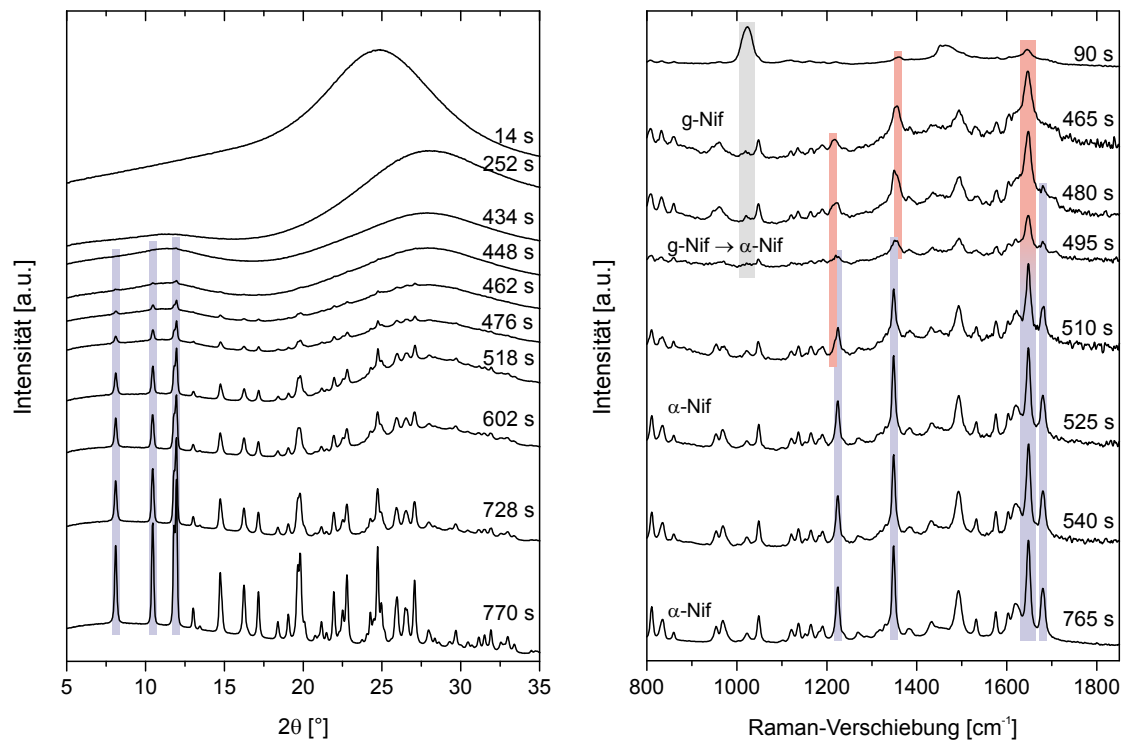


Abbildung 4.52: Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Methanol bei 60%RH im Ultraschall-Levitator. Die charakteristischen Reflexe bzw. Raman-Banden sind farbig hinterlegt: amorphe Phase - rot, α -Nifedipin - violett, Lösungsmittel - grau. Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$; Raman-Spektren mit $\lambda = 785\,\text{nm}$, $I = 6.4\,\text{W/cm}^2$, $3 \times 3\,\text{s}$.

Lösungsmittels bereits weitere Banden erkennbar, die der amorphen Form von Nifedipin zugeordnet werden können. In den Röntgendiffraktogrammen verschiebt sich das Maximum des breiten, amorphen Streubetrags von $24.9^\circ 2\theta$ nach $27.9^\circ 2\theta$ (252 s). Nach 448 s zeigen sich erste Reflexe einer kristallinen Form auf dem breiten Streubeitrag der amorphen Phase. Diese können eindeutig dem thermodynamisch stabilen α -Nifedipin zugewiesen werden. Die Raman-Spektren bis 465 s weisen deutlich die charakteristischen Banden des amorphen g-Nifedipins auf. Nach 465 s sind keine Lösungsmittelsignale mehr erkennbar. Im Spektrum nach 480 s sind neben den Raman-Banden des g-Nifedipins Signale der α -Form auszumachen. Diese gewinnen in den folgenden Spektren kontinuierlich an Intensität, während die Raman-Banden der amorphen Phase zunehmend verschwinden. Das Raman-Spektrum nach 765 s kann dem reinen α -Nifedipin zugeordnet werden. In den Röntgendiffraktogrammen gewinnen die Reflexe der kristallinen Form stetig an Intensität, während der breite, amorphe Streubeitrag abnimmt. Nach 770 s sind neben den Reflexen der kristallinen Modifikation keine amorphen Streubeiträge des Lösungsmittels oder möglichen amorphen Phasen der Substanz im Diffraktogramm mehr erkennbar.

Ebenso wie aus einer Lösung in Methanol, bildete sich aus den Lösungsmitteln Acetonitril, Dichlormethan, Chloroform und zum Teil auch aus Tetrahydrofuran zunächst die

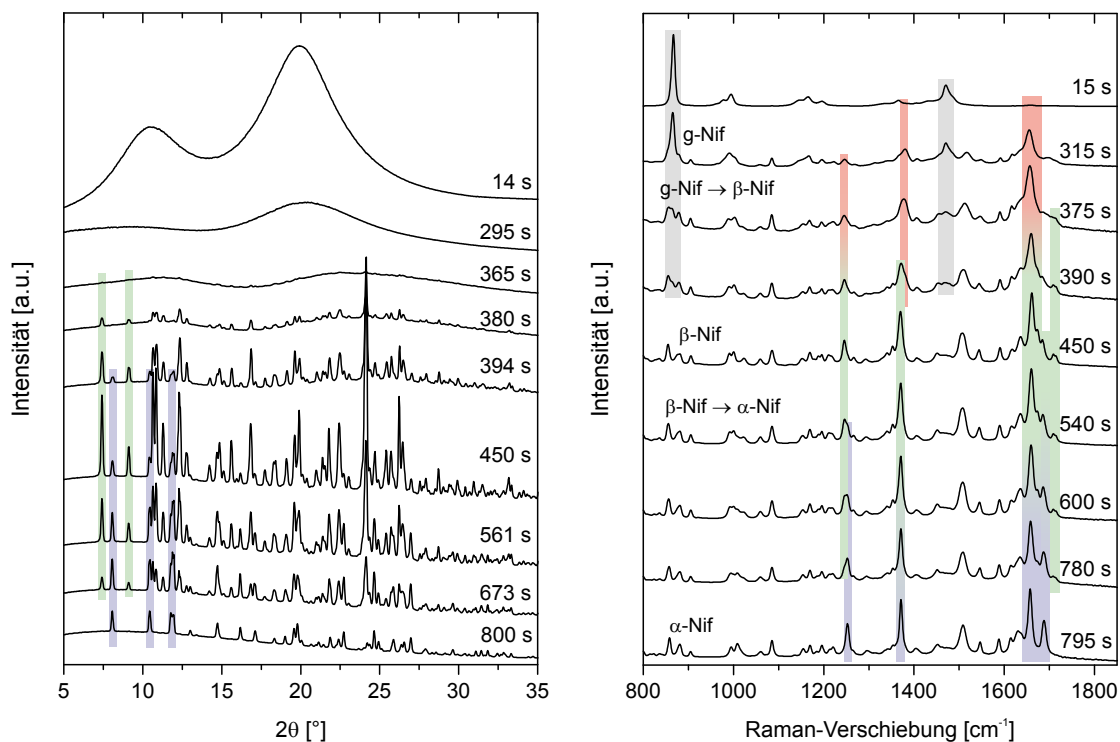


Abbildung 4.53: Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Isopropanol bei 60 %RH im Ultraschall-Levitator. Die charakteristischen Reflexe bzw. Raman-Banden sind farbig hinterlegt: amorphe Phase - rot, β -Nifedipin - grün, α -Nifedipin - violett, Lösungsmittel - grau. Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$; Raman-Spektren mit $\lambda = 785\text{ nm}$, $I = 6.4\text{ W/cm}^2$, $3 \times 3\text{ s}$).

amorphe Phase des Nifedipins. Das g-Nifedipin kristallisierte dann direkt in die thermodynamisch stabile α -Form.

Die simultan aufgezeichneten Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Isopropanol gibt Abbildung 4.53 wieder. Auch hier zeigen die Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren zunächst die Signale des Lösungsmittels, welche während der Verdunstung des Lösungsmittels stetig abnehmen (Abbildung 4.53, oben links und rechts). Das vollständige Spektrum des reinen Lösungsmittels zeigt Abbildung A10 im Anhang (S. 184). In den Raman-Spektren bilden sich während der Abnahme der Lösungsmittelsignale die Raman-Banden des amorphen g-Nifedipins heraus, bis nur noch sehr schwache Signale des Lösungsmittels im Spektrum des g-Nifedipins erkennbar sind (375 s, Abbildung 4.53 rechts). In den Röntgendiffraktogrammen verschieben sich die zwei Maxima des amorphen Streubeitrags von $10.6^\circ 2\theta$ und $19.9^\circ 2\theta$ nach $11.1^\circ 2\theta$ und $23.6^\circ 2\theta$ (14 s bis 365 s, Abbildung 4.53 links). Nach 380 s weist das Diffraktogramm auf dem amorphen Untergrund erste Reflexe der kristallinen β -Modifikation von Nifedipin auf. Bereits das nächste Diffraktogramm bei 394 s zeigt zusätzlich minimale Reflexbeiträge der α -Form. In den Raman-Spektren ist der Phasen-

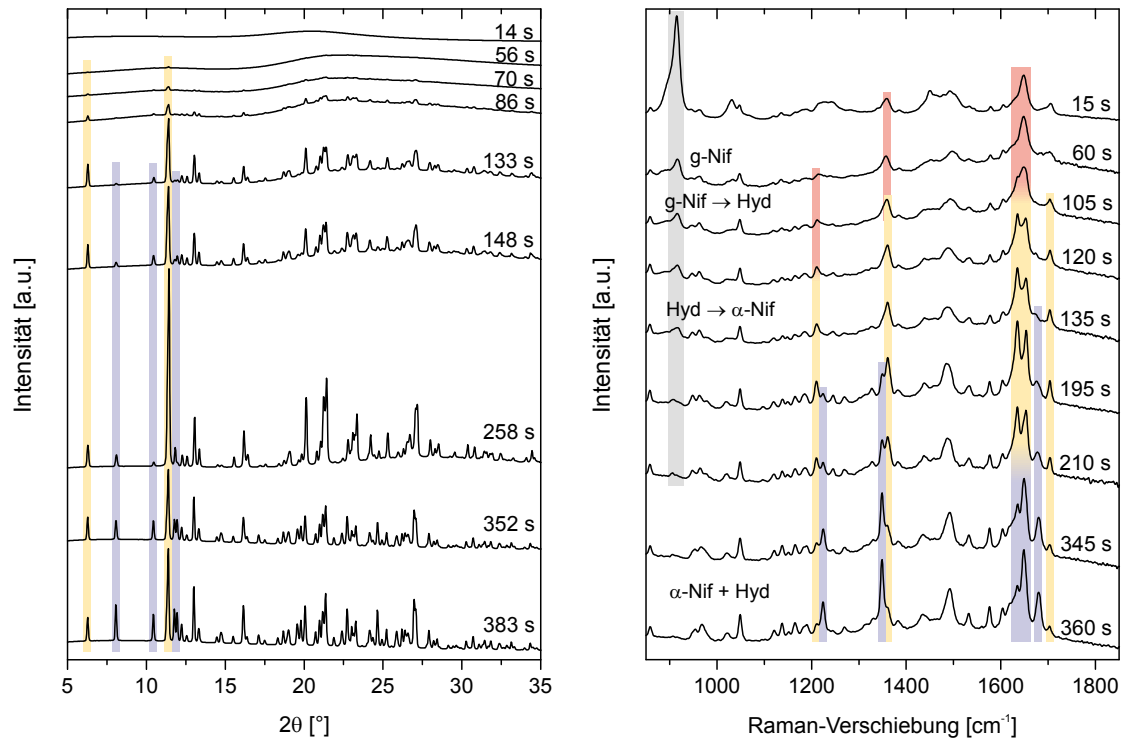


Abbildung 4.54: Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Tetrahydrofuran bei 60 %RH im Ultraschall-Levitator. Die charakteristischen Reflexe bzw. Raman-Banden sind farblich hinterlegt: amorphe Phase - rot, Nifedipin-Hydrat - gelb, α -Nifedipin - violett, Lösungsmittel - grau. Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$; Raman-Spektren mit $\lambda = 785\,\text{nm}$, $I = 6.4\,\text{W}/\text{cm}^2$, $3 \times 3\,\text{s}$).

übergang der amorphen Form in die kristalline β -Form nach 390 s durch das Auftreten ihrer charakteristischen Banden zu erkennen. Nach 450 s können nur noch die Signale des β -Nifedipins detektiert werden. Das Raman-Spektrum bei 540 s wiederum zeigt daneben auch erste Signale der α -Modifikation. In den weiteren Raman-Spektren und Röntgendiffraktogrammen gewinnen die jeweiligen Signale der α -Form kontinuierlich an Intensität, wohingegen die des β -Polymorphs an Intensität abnehmen und schließlich komplett verschwinden. Nach etwa 800 s ist die Phasenumwandlung in die α -Modifikation vollständig abgeschlossen. Es sind keine Beiträge von anderen kristallinen oder amorphen Phasen in den Röntgendiffraktogrammen und Raman-Spektren mehr zu detektieren.

Aus den Lösungsmitteln Isopropanol, Ethanol, Aceton und in wenigen Fällen auch aus Methanol konnte dieser Kristallisationsweg beobachtet werden. Es bildete sich zuerst die amorphe Phase, welche dann zur β -Form kristallisierte. Diese transformierte im Anschluss in das α -Polymorph.

Aus Lösungen in Tetrahydrofuran und Ethylacetat konnte die Kristallisation des Nifedipin-Hydrats beobachtet werden. Abbildung 4.54 zeigt Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren aufgezeichnet während einer Kristallisation aus Tetrahydrofuran-Lö-

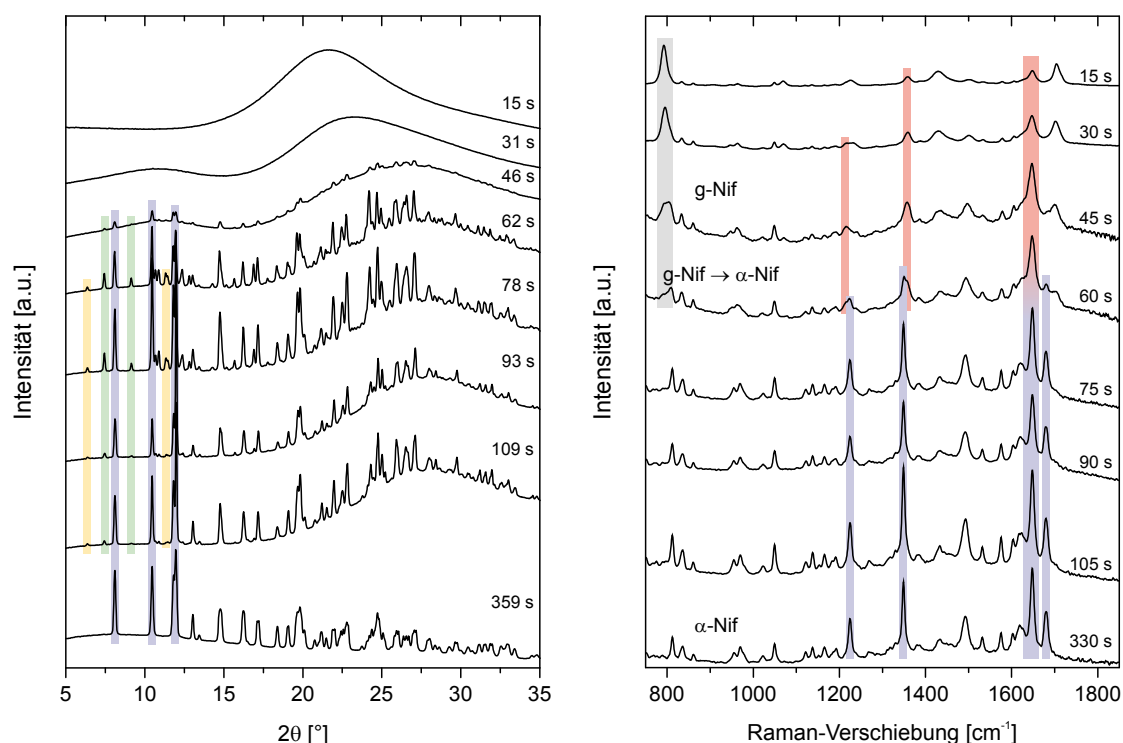


Abbildung 4.55: Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Aceton bei 60 %RH im Ultraschall-Levitator. Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$; Raman-Spektren mit $\lambda = 785\text{ nm}$, $I = 6.4\text{ W/cm}^2$, $3 \times 3\text{ s}$.

sung. Wie bei den bisherigen Kristallisationen bildet sich während der Verdunstung des Lösungsmittels das amorphe g-Nifedipin (vgl. Raman-Spektren in Abbildung 4.54 rechts bis 60 s, Raman-Spektrum von Tetrahydrofuran in Abbildung A11 im Anhang, S. 185). In den Röntgendiffraktogrammen zeigt sich zunächst ein Maximum des amorphen Streubeitrags des Lösungsmittels bei $20.5^\circ 2\theta$. Bei fortschreitender Verdunstung und Ausbildung der amorphen Phase ergeben sich zwei Maxima bei $11.3^\circ 2\theta$ und $22.3^\circ 2\theta$ (14 s bis 56 s, Abbildung 4.54 links). Erste Reflexe einer kristallinen Phase zeigen sich nach 56 s in den Röntgendiffraktogrammen. Sie können dem Nifedipin-Hydrat (1:2) zugeordnet werden, welches auch bei den Kristallisationen aus den amorphen Filmen auftrat (vgl. Kapitel 4.1.1). Bereits im nächsten Diffraktogramm sind auch Reflexbeiträge des α -Nifedipins zu erkennen. Die Reflexe beider Phasen gewinnen in den folgenden Diffraktogrammen an Intensität. Die simultan aufgezeichneten Raman-Spektren weisen nach 105 s neben den Banden des g-Nifedipins erste charakteristische Banden des Hydrats auf, welche nach 120 s bis 135 s das Spektrum dominieren. Die Spektren ab 195 s enthalten die Raman-Banden des Nifedipin-Hydrats wie auch der α -Form. Alle folgenden Raman-Spektren wie auch Röntgendiffraktogramme weisen Signalbeiträge von beiden Formen auf, wobei die Signale der α -Form gegenüber denen des Hydrats im weiteren

Verlauf an Intensität zunehmen. Nach etwa 360 s scheint sich ein stabiles Verhältnis zwischen Hydrat und α -Form einzustellen und es konnten keine weiteren Veränderungen mehr beobachtet werden. In einigen der Kristallisationsexperimente konnte zuerst das α -Polymorph detektiert werden. In etwa der Hälfte der Kristallisationen resultierte eine Mischung aus α -Nifedipin und Nifedipin-Hydrat. Nur bei einigen Durchgängen erfolgte die Kristallisation bis zum reinen α -Nifedipin. In der anderen Hälfte der Kristallisationsexperimente aus Tetrahydrofuran kristallisierte direkt die reine α -Form ohne ein Auftreten des Hydrats. Aus dem Lösungsmittel Ethylacetat ergab sich das Hydrat meist als reine Phase, nur vereinzelt konnten minimale Beiträge der α -Modifikation detektiert werden. Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren einer Kristallisation des reinen Nifedipin-Hydrats aus Ethylacetat-Lösung sind in Abbildung 4.17 auf Seite 77 im Abschnitt zur Charakterisierung des Nifedipin-Hydrats in Kapitel 4.1.1 ab Seite 76 gezeigt. Bei beiden Lösungsmitteln konnten bei der Kristallisation des Hydrats noch Lösungsmittelsignale in den Raman-Spektren nachgewiesen werden. Diese sind auch weiterhin im Raman-Spektrum sichtbar bis zur weiteren Umwandlung in das α -Nifedipin bzw. bis zum Abbruch des Experiments, nachdem keine Änderungen mehr feststellbar waren.

Auch aus dem Lösungsmittel Aceton konnte die Kristallisation des Nifedipin-Hydrats beobachtet werden. Anhand der in Abbildung 4.55 gezeigten WAXS- und Raman-Daten für die Kristallisation aus Aceton-Lösung lässt sich ebenfalls zunächst die Bildung des amorphen g-Nifedipins feststellen. Dessen Signale nehmen während der Verdunstung zu, während die Intensität der Banden des Lösungsmittels stetig abnimmt (15 s bis 45 s, Abbildung 4.55). Das Maximum des amorphen Streubeitrags des Lösungsmittels liegt bei $21.7^\circ 2\theta$ (15 s) und geht über in zwei Maxima bei $11.0^\circ 2\theta$ und $27.0^\circ 2\theta$ (15 s bis 46 s, Abbildung 4.55 links). Die Röntgendiffraktogramme zeigen bei 46 s auf dem amorphen Streubeitrag die ersten Reflexe des Nifedipin-Hydrats zusammen mit Reflexbeiträgen des β - und des α -Polymorphs. Alle nehmen im folgenden zunächst an Intensität zu. Nach 78 s nimmt die Intensität der Reflexe des Nifedipin-Hydrats wie auch des β -Polymorphs stetig ab, bis nach 359 s das α -Nifedipin als einzige, reine Phase verbleibt. Die simultan aufgezeichneten Raman-Spektren zeigen nach 60 s die ersten Banden der α -Form, die ab 75 s die Raman-Spektren dominieren. Beiträge der metastabilen Phasen des Nifedipin-Hydrats und des β -Polymorphs sind im Spektrum kaum auszumachen. Bei etwa 1700 cm^{-1} ist eine kleine Verbreiterung der Signale der α -Form bei 1680 cm^{-1} zu erkennen, die durch beide metastabilen Phasen hervorgerufen wird. Das Spektrum nach 330 s weist nur noch die Banden der α -Form auf. Aus Aceton als einzigem Lösungsmittel konnte stets die Kristallisation aller drei Phasen beobachtet werden. Das Hydrat trat hier jedoch immer nur in sehr geringem Anteil auf. Am Ende des Kristallisationsprozesses ergab sich immer die reine α -Form.

Die beobachteten Phasenabfolgen in der Kristallisationsexperimenten von Nifedipin aus der Lösung in verschiedenen organischen Lösungsmitteln bei einer relativen Luftfeuchte von 60 %RH sind in Abbildung 4.56 schematisch zusammengefasst. Aus allen Lösungsmitteln bildet sich zunächst die amorphe Phase des Nifedipins. Die direkte Kristallisation des thermodynamisch stabilen α -Polymorphs aus dem amorphen Präkursor konnte im Falle von Lösungen in Methanol, Acetonitril, Dichlormethan, Chloroform

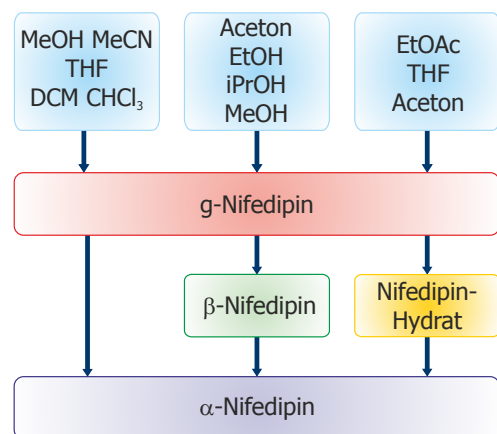


Abbildung 4.56: Schematische Übersicht der im Verlauf der Kristallisationsprozesse aus den organischen Lösungsmitteln Aceton, Acetonitril (MeCN), Chloroform (CHCl₃), Dichlormethan (DCM), Ethanol (EtOH), Ethylacetat (EtOAc), Isopropanol (iPrOH), Methanol (MeOH) und Tetrahydrofuran (THF) auftretenden Nifedipin-Formen.

und Tetrahydrofuran detektiert werden. Aus Aceton, Ethanol, Isopropanol und Methanol bildet sich zunächst die metastabile, kristalline β -Modifikation, welche sich dann in α -Nifedipin umwandelt. Die Kristallisation aus Ethylacetat und Tetrahydrofuran erfolgt über das Nifedipin-Hydrat ebenfalls zur α -Form. Dabei trat es aus Tetrahydrofuran zum Teil als Intermediat auf, aber auch in relativ konstanten Anteilen neben dem α -Nifedipin ohne vollständige Umwandlung. Aus der Ethylacetat-Lösung war das Hydrat im zeitlichen Rahmen der *In-situ*-Untersuchungen weitgehend stabil und wies nur kleine Beiträge der α -Form auf. Aus dem Lösungsmittel Aceton konnte die zeitgleiche Kristallisation kleiner Anteile des Nifedipin-Hydrats zusammen mit dem β -Polymorph und der α -Form registriert werden. Beide metastabilen Formen transformierten in die α -Form als kristallines Endprodukt.

In ersten Experimenten zur Kristallisation von Nifedipin aus wenigen Lösungsmitteln im Ultraschall-Levitator von Klimakow *et al.* [105] wurde das Nifedipin-Hydrat nicht detektiert. Durch eine Ausweitung der untersuchten Lösungsmittel konnte in dieser Arbeit die Kristallisation der bisher nicht in der Literatur beschriebenen Form beobachtet und charakterisiert werden. Der Kristallisationsprozess konnte mit einer deutlich höheren Zeitauflösung wie auch qualitativ hochwertigeren Raman-Spektren präziser aufgeklärt werden. So war es möglich bei allen Kristallisationen das amorphe g-Nifedipin auch für die Lösungsmittel als transiente Phase zu registrieren, bei denen die Phase zunächst nicht detektiert werden konnte wie Methanol, Aceton und Ethanol [105].

Die Kristallisationsexperimente zeigen einen deutlichen Einfluss des Lösungsmittels auf den Kristallisationsprozess von Nifedipin. Aus der während der Verdunstung des Lösungsmittels gebildeten amorphen Phase kristallisieren in Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel unterschiedliche kristalline Phasen. Das Lösungsmittel ordnet also offensichtlich die amorphe Phase vor, so dass dann bestimmte Polymorphe bevorzugt aus der jeweiligen amorphen Phase gebildet werden. Während der Verdunstung des Lösungsmittels und der dabei erfolgenden Ausbildung der amorphen Nifedipin-Phase führen vermutlich intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel- und Nifedipin-Molekülen zu einer bevorzugten Konformation des Nifedipin-Moleküls. Diese könnte einer der Konformationen in den verschiedenen kristallinen Polymorphen eher ähneln, so

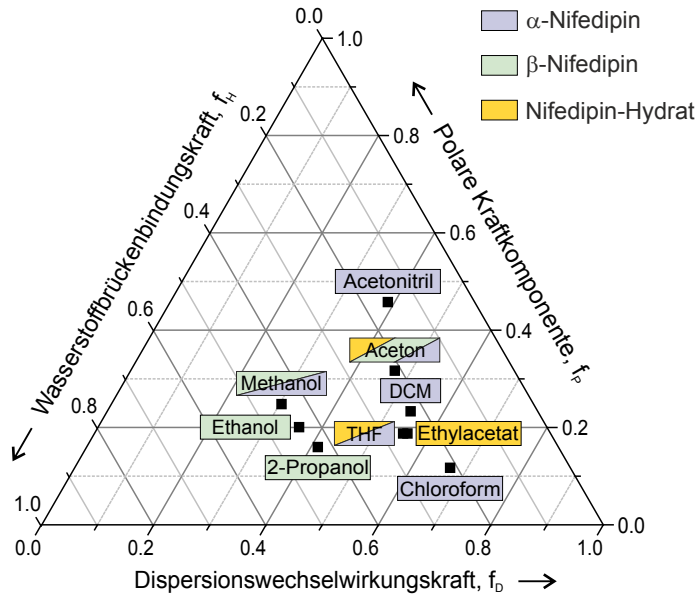


Abbildung 4.57: Teas-Plot der Löslichkeitsparameter nach Hansen [229] für die verschiedenen organischen Lösungsmittel mit den entsprechenden Kristallisationsprodukten, die bei der Kristallisation von Nifedipin aus dem jeweiligen Lösungsmittel erhalten wurden.

dass diese dann bevorzugt aus dem amorphen Vorläufer gebildet wird. Es tritt also eine bevorzugte Kristallisation bestimmter Polymorphe aus dem amorphen Präkursor auf, je nach Lösungsmittel, was zu dessen Herstellung verwendet wurde.

Eine Möglichkeit zur Abschätzung der Wechselwirkungsfähigkeit von Lösungsmitteln, wie z.B. die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen wie auch weiterer Wechselwirkungskräfte, bieten die Löslichkeitsparameter nach Hansen [229]. Diese Parameter beschreiben die Fähigkeit eines Stoffes molekulare Wechselwirkungen als nichtionische Flüssigkeit einzugehen mit drei Ausdrücken: der Dispersionskraftkomponente δ_D , der polaren Kraftkomponente δ_P sowie der Komponente δ_H , welche die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen wiedergibt. Abbildung 4.57 visualisiert die drei Teillöslichkeitsparameter f_D , f_H und f_P , berechnet aus den Löslichkeitsparametern nach Hansen für die verwendeten Lösungsmittel in einem dreieckigen Teas-Plot mit:

$$f_D = \frac{\delta_D}{\delta_D + \delta_H + \delta_P}, f_H = \frac{\delta_H}{\delta_D + \delta_H + \delta_P} \text{ und } f_P = \frac{\delta_P}{\delta_D + \delta_H + \delta_P} \quad (4.8)$$

Die β -Form wird bevorzugt aus Lösungen in Lösungsmitteln gebildet, die zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen fähig sind. Insbesondere polare, protische Lösungsmittel wie Ethanol und Isopropanol scheinen die Kristallisation der metastabilen β -Phase aus der amorphen Vorläuferphase zu begünstigen. Hier werden vermutlich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Lösungsmittel und Nifedipin-Molekül ausgebildet. Das Molekül weist mit den Carboxylgruppen und der Nitrogruppe mehrere Protonenakzeptoren sowie mit dem sekundären Amin des Dihydropyridins einen Protonendonator auf. Die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel- und Nifedipin-Molekülen führt vermutlich zu einer bevorzugten Konformation bzw. Anordnung der Moleküle in der amorphen Phase, die nahe bei der im β -Polymorph liegt, so dass hier eine bevorzugte Kristallisation des β -Nifedipins erfolgt.

Die α -Form wird dagegen bevorzugt aus amorphen Phasen gebildet, die durch Verdunstung aus Lösungen in polar, aprotischen Lösungsmitteln entstanden ist. Die Lösungsmittel weisen alle eine geringe Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen auf (vgl. Abbildung 4.57).

Polare Lösungsmittel ohne Protonendonator, aber mit einer Protonenakzeptorgruppe fördern offensichtlich die Hydratbildung. Bei den Kristallisationen im Ultraschall-Levitator bildete es sich aus den Lösungsmitteln Aceton, Ethylacetat und Tetrahydrofuran. Bei der Kristallisation des Hydrats konnten immer noch Lösungsmittelsignale in den Raman-Spektren nachgewiesen werden. Dies zeigte sich auch bei den Kristallisationen von Nifedipin aus dem dünnen amorphen Film, der aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln hergestellt wurde (s. Kapitel 4.1.1). Wie auch bei den dort beschriebenen Untersuchungen ist die Bildung des Hydrats aus dem schwebenden Tropfen bei Verwendung der Lösungsmittel Tetrahydrofuran und Ethylacetat besonders bevorzugt. Diese weisen sehr ähnliche Wechselwirkungsfähigkeiten auf (s. Abbildung 4.57) und können die Struktur des Hydrats offensichtlich stabilisieren. Aus Ethylacetat kristallisierte stets das Hydrat, meist als reine Phase, gelegentlich mit einem kleinen Anteil an α -Nifedipin. Aus Tetrahydrofuran kristallisierte in der Hälfte der Fälle reines α -Nifedipin. Bei den anderen Kristallisationen ergab sich meist eine Mischung aus der α -Form und dem Hydrat. Dahingegen tritt das Hydrat aus Aceton-Lösung immer nur in sehr geringem Umfang auf, d.h. es wird hier vermutlich nicht so gut durch das Lösungsmittel stabilisiert.

Die Bildung eines Hydrats im schwebenden Tropfen im Ultraschall-Levitator aus Lösungen in organischen Lösungsmitteln, die mit hoher Reinheit eingesetzt wurden (vgl. Kapitel 3.1.2, S. 30) lässt sich nur mit der Kondensation von Wassermolekülen aus der Atmosphäre um den Tropfen in die Lösung erklären. Einige der eingesetzten organischen Lösungsmittel weisen einen relativ hohen Dampfdruck auf (s. Tabelle 4.4). Die schnelle Verdunstung entzieht dem Tropfen offensichtlich ausreichend Energie, so dass es zu einer starken Abkühlung des Tropfens zumindest an dessen Oberfläche und dadurch zu einer Kondensation von Wassermolekülen aus der Umgebungsluft des Tropfens kommt. Für Dichlormethan, das einen sehr hohen Dampfdruck aufweist, konnten im Ultraschall-Levitator die Kondensation von Wasser und sogar die Bildung eines Clathrat-Hydrats nachgewiesen werden [230]. Diese sind normalerweise nur bei Temperaturen unterhalb von 0 °C stabil. Im Tropfen muss daher lokal eine so starke Temperaturabsenkung vorliegen, dass die Kondensation von Wassermolekülen und die Bildung der kristallinen Clathrate trotz der normalen Umgebungsatmosphäre bei Raumtemperatur möglich wird. Dichlormethan, Chloroform und Aceton weisen die höchsten Dampfdrücke unter den eingesetzten Lösungsmitteln auf. Sie verdunsteten am schnellsten, was sich auch in einer kurzen Kristallisationszeit äußert (vgl. Tabelle 4.6,

Tabelle 4.4: Dampfdruck der verwendeten Lösungsmittel bei 20 °C entnommen aus den jeweiligen Sicherheitsdatenblättern.

Lösungsmittel	Dampfdruck [hPa]
Aceton	233
Acetonitril	97
Chloroform	211
Dichlormethan	471
Ethanol	59
Ethylacetat	97
Isopropanol	43
Methanol	128
Tetrahydrofuran	170

S. 137). Durch ihre schnelle Verdunstung sollte hier auch die stärkste Abkühlung des Tropfens vorliegen und damit eine erhöhte Kondensation von Wasser hervorgerufen werden. Da nur bei Aceton, jedoch nicht bei Dichlormethan und Chloroform, eine Hydrat-Bildung beobachtet werden konnte, wird die Temperaturabsenkung des Tropfens zur Hydrat-Bildung nicht der alleinige bestimmende Faktor sein. So weist das Lösungsmittel Ethylacetat, aus dem bevorzugt das Hydrat als reine Phase kristallisiert, im Vergleich einen eher geringen Dampfdruck auf, weshalb hier eigentlich weniger Wasser in den Tropfen übergehen sollte. Das Lösungsmittel muss also zusätzlich in einer Weise mit den Nifedipin-Molekülen wechselwirken, so dass die Bildung des Hydrats durch dieses Lösungsmittel präferiert und stabilisiert wird.

Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf die Kristallisation von Nifedipin im schwebenden Tropfen

Im folgenden soll nun der Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit in der Umgebung des Tropfens auf den Kristallisationsprozess näher untersucht werden. Die Luftfeuchtigkeit wurde dafür über einen säulenförmigen Stickstoffgasstrom mit unterschiedlichem Wassergehalt reguliert, so dass sich an der Tropfenposition eine konstante relative Luftfeuchtigkeit einstellte. Vorgestellt werden im Vergleich die Ergebnisse für 60 %RH und 20 %RH.

Die für eine relative Luftfeuchtigkeit von 60 %RH beschriebenen Kristallisationswege aus den verschiedenen Lösungsmitteln traten prinzipiell ebenso bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 20 %RH auf (vgl. Abbildung 4.56). Die Häufigkeit des Auftretens des Nifedipin-Hydrats ist jedoch leicht reduziert. In den Kristallisationen, bei denen es bei der niedrigen Luftfeuchtigkeit detektiert werden konnte, ist der Anteil geringer als bei der höheren Luftfeuchtigkeit. Aus dem Lösungsmittel Tetrahydrofuran kristallisierte das Hydrat bei 60 %RH in der Hälfte der Fälle. Bei verringerter Luftfeuchtigkeit konnte es nur noch bei 17 % der Kristallisationen beobachtet werden (s. Tabelle 4.5). Aus Lösung in Tetrahydrofuran kristallisieren meist Mischungen aus α -Nifedipin und dem Hydrat. Bei einer höheren relativen Luftfeuchtigkeit ist die Menge an Hydrat größer. Aus Ethylacetat und Aceton kristallisierte das Hydrat selbst bei der geringeren Luftfeuchtigkeit bei jedem Durchgang. Für Aceton ist der Anteil an Hydrat unabhängig von der vorherrschenden Luftfeuchtigkeit immer gering und tritt stets zusammen mit β - und α -Nifedipin auf. Auch hier verringert sich der Anteil an kristallisierendem Nifedipin-Hydrat mit sinkender Luftfeuchtigkeit. Der Effekt ist jedoch nicht so stark ausgeprägt wie beim Tetrahydrofuran. Aus einer Lösung in Ethylacetat hingegen dominiert stets die Bildung des Hydrats und es wurde in vielen Fällen als reine

Tabelle 4.5: Auftretshäufigkeit des 1:2 Nifedipin:Wasser-Solvatomorphs bei der Kristallisation von Nifedipin aus organischen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	Auftrittshäufigkeit des Hydrats	
	60 %RH	20 %RH
Aceton	9 von 9	6 von 6
Ethylacetat	3 von 3	3 von 3
Tetrahydrofuran	4 von 8	1 von 6

Phase erhalten. Eine Auswirkung der Luftfeuchtigkeit auf die Häufigkeit oder Menge an gebildetem Hydrat konnte hierbei nicht festgestellt werden.

Bei den Kristallisationen unter der niedrigeren relativen Luftfeuchtigkeit ist der Anteil an metastabilen Phasen generell etwas kleiner. So tritt auch die β -Form bei fast allen Kristallisationen, bei denen sie beobachtet werden konnte, in etwas geringerem Umfang auf als bei der höheren Luftfeuchtigkeit.

Durch die geringere Luftfeuchtigkeit in der Umgebung des Tropfen werden weniger Wassermoleküle bei Abkühlung des Tropfen in die Lösung kondensieren. Dabei wird die Menge wahrscheinlich vom Dampfdruck des Lösungsmittels abhängen. Lösungsmittel mit höherem Dampfdruck werden schneller verdunsten, somit eine stärkere Abkühlung des Tropfens und daher eine ausgeprägtere Wasserkondensation hervorrufen. Unter den Lösungsmitteln, aus denen die Kristallisation des Hydrats auftrat, weist Aceton den höchsten Dampfdruck auf. Bei Aceton führt die schnelle Verdunstung und damit verbundene Tropfenabkühlung offensichtlich auch bei der niedrigen Luftfeuchtigkeit in allen Fällen zu einer für die Bildung des Hydrats ausreichenden Wasserkondensation. Dass das Hydrat aus Aceton trotzdem immer nur in sehr geringem Mengenanteil erhalten wird, liegt vermutlich an einer nur geringfügigen Stabilisierung oder schwach ausgeprägten Vorordnung des Nifedipin-Hydrats in der Aceton-Lösung. Bei Tetrahydrofuran kondensiert hingegen nicht mehr ausreichend Wasser, hier tritt das Hydrat in der trockeneren Luftumgebung deutlich seltener auf. Das Ethylacetat weist unter den drei Lösungsmitteln den geringsten Dampfdruck auf, es sollte also auch die kleinste Menge Wasser in den Tropfen übergehen. Dennoch kristallisierte ausgehend von einer Lösung in Ethylacetat immer bevorzugt das Nifedipin-Hydrat. Es tritt aus Ethylacetat-Lösung in allen Kristallisationsexperimenten unabhängig von der Luftfeuchtigkeit als kristallines Hauptprodukt auf, in vielen Fällen als reine Phase. Das Ethylacetat scheint die Bildung des Hydrats in hohem Maße zu fördern. Dabei liegt der Dampfdruck von Ethylacetat unter den eingesetzten Lösungsmitteln eher im mittleren Bereich. Hier würde man eine Hydrat-Bildung eher für die Lösungsmittel erwarten, die einen besonders hohen Dampfdruck aufweisen und bei denen entsprechend größere Mengen an Wasser aus der Umgebung kondensieren sollten. Das Ethylacetat muss in einer Weise mit den Nifedipin-Molekülen wechselwirken, bei der eine besonders starke Stabilisierung der metastabilen Phase des Nifedipin-Hydrats vorliegt, ähnlich wie es bereits für die Bildung des Hydrats bei den Untersuchungen zur Kristallisation der amorphen Nifedipin-Filme in Kapitel 4.1.1 festgestellt wurde. Aus der Kristallisationshäufigkeit und dem Mengenanteil des Hydrats in den Kristallisationsexperimenten, lässt sich für die stabilisierende oder fördernde Wirkung auf die Hydratbildung in der Reihe der Lösungsmittel Aceton < Tetrahydrofuran < Ethylacetat eine deutliche Steigerung verzeichnen.

Die relative Luftfeuchtigkeit beeinflusst nicht nur das Auftreten des Hydrats. Sie wirkt auch auf den zeitlichen Verlauf der Kristallisationsprozesse ein. Tabelle 4.6 gibt für die Kristallisationen aus den verschiedenen organischen Lösungsmitteln die Zeit bis zum Einsetzen der Kristallisation und die Gesamtdauer des Kristallisationsprozesses wieder. Die Zeit bis zum Einsetzen wurde dabei vom Beginn der Messungen bis zur Detektion der ersten Reflexe in den *In-situ*-Röntgendiffraktogrammen gemessen, unabhängig da-

Tabelle 4.6: Kristallisation von Nifedipin aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln – Zeitpunkt für den Beginn der Kristallisation und Zeitspanne des Kristallisationsprozesses gerechnet ab Einsetzen der Kristallisation.

Lösungsmittel	60 %RH		20 %RH	
	Kristallisationsbeginn [s]	Kristallisationsdauer [s]	Kristallisationsbeginn [s]	Kristallisationsdauer [s]
Aceton	24 ± 12	220 ± 85	55 ± 10	99 ± 27
Acetonitril	85 ± 12	571 ± 92	203 ± 66	175 ± 11
Chloroform	136 ± 24	460 ± 66	172 ± 77	372 ± 17
Dichlormethan	62 ± 15	251 ± 69	73 ± 33	198 ± 64
Ethanol	211 ± 32	469 ± 70	356 ± 20	130 ± 24
Ethylacetat	460 ± 403	214 ± 65	131 ± 10	95 ± 16
Isopropanol	467 ± 136	581 ± 56	374 ± 16	78 ± 7
Methanol	265 ± 133	593 ± 211	218 ± 21	251 ± 21
Tetrahydrofuran	52 ± 11	300 ± 55	72 ± 26	153 ± 35

von welches Polymorph zuerst kristallisierte. Als Gesamtdauer der Kristallisation wurde die Zeitspanne vom Beginn der Kristallisation bis zum kristallinen Endprodukt ohne Beiträge vom Lösungsmittel oder der amorphen Phase gerechnet.

Generell ist die Dauer des Kristallisationsvorgangs vom Lösungsmittel abhängig. Lösungsmittel mit einem sehr hohen Dampfdruck, wie Aceton, Dichlormethan und Tetrahydrofuran, weisen bei beiden relativen Luftfeuchtigkeiten eine eher kurze Zeitspanne bis zum Einsetzen der Kristallisation auf (vgl. Tabelle 4.4 und 4.6). Die längste Zeitdauer bis zum Kristallisationsbeginn zeigen bei der niedrigeren Luftfeuchtigkeit die Lösungsmittel mit dem geringsten Dampfdruck: Ethanol und Isopropanol. Für den Großteil der Lösungsmittel verkürzt sich die Zeit bis zum Einsetzen der Kristallisation mit einer höheren Luftfeuchtigkeit. Hier sind deutlich früher Reflexe einer kristallinen Phase erkennbar. Andererseits verlängert sich für alle Lösungsmittel die gesamte Kristallisationsdauer bei einer höheren Luftfeuchtigkeit bis keine Beiträge von amorphen Phasen mehr detektierbar waren.

Bei Nifedipin-Lösungen in Ethanol, Isopropanol und Methanol zeigt sich bei der höheren Luftfeuchtigkeit bei einem Teil der Kristallisationsexperimente eine deutlich verlängerte Zeitspanne bis zum Einsetzen der Kristallisation (vgl. Tabelle 4.6). Aus der starken Schwankung im Kristallisationsbeginn ergibt sich auch eine sehr hohe Standardabweichung für die Kristallisation aus diesen Lösungsmitteln. Die Raman-Spektren zeigen hier eine relativ lange Phase, während der sowohl die Banden des amorphen g-Nifedipins aber auch noch Signale des Lösungsmittels erkennbar sind. Dies ist beispielsweise bei der in Abbildung 4.52 gezeigten Kristallisation aus Methanol zu sehen. Diese Beobachtung lässt sich wie folgt schlüssig erklären. Durch die Verdunstung des Lösungsmittels an der Tropfenoberfläche ist dort die Konzentration an Nifedipin-Molekülen am höchsten und die Bildung einer festen amorphen Phase setzt dort als erstes ein. Bei den Kristallisationsverläufen mit sehr langer Existenz der amorphen Phase bildet sich vermutlich eine durchgängige Schicht amorphes Nifedipin auf der Tropfenoberfläche. Hierdurch ist die

weitere Verdunstung des Lösungsmittels erschwert und der gesamte weitere Fortschritt des Kristallisationsprozesses verzögert sich.

Die Kristallisation des Nifedipins erfolgte in allen Fällen aus dem zuerst gebildeten amorphen g-Nifedipin. Zum Teil konnten noch Lösungsmittelsignale in den Raman-Spektren nachgewiesen werden. Nichtsdestotrotz wird die Kristallisation aus der festen oder zumindest nahezu festen Phase erfolgen. Hier würde eine höhere Luftfeuchtigkeit an der Oberfläche des Tropfens zu einer vermehrten Adsorption von Wassermolekülen an der Oberfläche des Festkörpers führen. Dies könnte die Mobilität der Nifedipin-Moleküle an der Oberfläche erhöhen und zu einer früheren Bildung von Kristallisationskeimen führen. Für die Kristallisation von Nifedipin aus der unterkühlten Schmelze wurde dies von Chan *et al.* [103] berichtet. Sie beobachteten, dass eine relative Luftfeuchtigkeit von 20 %-40 % keine großen Auswirkungen auf den Kristallisationsprozess hatte, eine Erhöhung der relativen Luftfeuchtigkeit auf 60 %-80 % jedoch deutlich die Zeit bis zum Einsetzen der Kristallisation verkürzte [103].

Die verlängerte Kristallisationsdauer lässt sich vermutlich ebenfalls auf die stärkere Kondensation von Wassermolekülen in die Tropfenlösung bei höherer Luftfeuchtigkeit zurückführen. Eine Mischung aus organischem Lösungsmittel und Wasser zeigt in den Röntgendiffraktogrammen einen unspezifischen breiten Streubeitrag und die Intensität des Raman-Signals von Wasser im Fingerprint-Bereich bei etwa 1645 cm^{-1} ist nur sehr gering und liegt direkt unter den intensivsten Banden des Nifedipins, so dass sie hier nicht zu erkennen wäre. Der Bereich der intensiven Raman-Banden der OH-Streckschwingung von Wasser liegt schon weitgehend außerhalb des empfindlichen Bereiches des Detektors des Raman-Spektrographen. Die Anwesenheit von Wasser in der Lösung im schwebenden Tropfen lässt sich mit den gewählten Methoden nicht eindeutig nachweisen. Es ist also denkbar, dass Wassermoleküle bei der Verdunstung des Lösungsmittels und der damit verbundenen Abkühlung des Tropfens in die Tropfenlösung kondensieren. Bei der höheren Luftfeuchtigkeit wird dieser Effekt stärker ausfallen und sich eine feste amorphe Phase mit höherem Wassergehalt ergeben als bei der niedrigen Luftfeuchtigkeit von 20 %RH. Dadurch würde auch die entstehende feste, amorphe Phase g-Nifedipin bei höherer Luftfeuchtigkeit mehr Wassermoleküle enthalten. Diese führen zu einer erhöhten Mobilität der Nifedipin-Moleküle, so dass die Kristallisation früher einsetzt. Der höhere Wassergehalt trägt aber auch zum amorphen Streuuntergrund bei. Bis zur vollständigen Verdunstung nicht nur des organischen Lösungsmittels, sondern auch des kondensierten Wassers sind also noch länger amorphe Streubeiträge in den Röntgendiffraktogrammen zu erkennen, was somit die Kristallisationsdauer verlängert.

Zusammenfassung

Die Kristallisation der Substanz Nifedipin wurde ausgehend von Lösungen in verschiedenen organischen Lösungsmitteln unter Verwendung eines Ultraschall-Levitators als Probenumgebung untersucht. Ausgehend von Lösungen in Aceton, Acetonitril, Chloroform, Dichlormethan, Ethanol, Ethylacetat, Isopropanol, Methanol und Tetrahydrofuran wurde der gesamte Kristallisationsprozess im levitierten Tropfen bis zum lösungsmittelfreien, festen Endprodukt *in situ* mit zeitaufgelöster Weitwinkelröntgenstreuung und Raman-

Spektroskopie simultan verfolgt. Aus allen Lösungen bildet sich während der Verdunstung des Lösungsmittels zunächst eine amorphe Phase, das g-Nifedipin. In Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel kristallisieren aus der amorphen Vorläuferphase unterschiedliche initiale kristalline Phasen von Nifedipin. Polare Lösungsmittel, wie Ethanol, Isopropanol, Methanol und Aceton, die Wasserstoffbrückenbindungen zu den Nifedipin-Molekülen ausbilden können, fördern eine Kristallisation über das β -Polymorph als metastabile, transiente Phase vor der Transformation zur thermodynamisch stabilen α -Form. Bei Verwendung von Lösungsmitteln wie Acetonitril, Dichlormethan oder Chloroform, die keine große Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen aufweisen, kristallisierte direkt das stabile α -Polymorph aus der amorphen Phase. Aus den Lösungsmitteln Aceton, Tetrahydrofuran und im besonderen Maße aus Ethylacetat bildete sich das Nifedipin-Hydrat, das auch bei der Kristallisation aus den amorphen Filmen beobachtet werden konnte. Das Nifedipin-Hydrat trat dabei zum Teil als Intermediat vor der Kristallisation des α -Polymorphs auf. In anderen Fällen war es neben dem α -Nifedipin beständig oder kristallisierte sogar als reine Phase aus Ethylacetat ohne eine (vollständige) Phasenumwandlung ins α -Nifedipin im Zeitrahmen der Kristallisationsexperimente. Bei der Hydrat-Bildung und dessen Fortbestehen konnten stets noch Lösungsmittelbeiträge nachgewiesen werden.

Das Lösungsmittel wirkt hier also deutlich auf die Bildung der amorphen Phase aus der Lösung ein. Es wird mit den Nifedipin-Molekülen intermolekulare Wechselwirkungen eingehen, die wahrscheinlich zu einer bevorzugten Anordnung und Konformation der Nifedipin-Moleküle führen. In der bei der Verdunstung des Lösungsmittels gebildeten amorphen Phase würde somit eine Vorordnung der Moleküle vorliegen, die dann zur bevorzugten Kristallisation eines spezifischen Polymorphs bzw. einer kristallinen Phase führt.

Die Bildung eines Hydrats lässt sich durch die Kondensation von Wassermolekülen aus der Tropfenumgebung in die Lösung des Tropfens erklären. Durch die Verdunstung der leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel tritt vermutlich eine Temperaturabsenkung zumindest an der Tropfenoberfläche auf, wodurch die Kondensation von Wassermolekülen gefördert wird. Da das Hydrat nicht aus allen Lösungsmitteln auftritt, z.B. auch nicht aus Dichlormethan und Chloroform, welche die höchsten Dampfdrücke aufweisen und bei denen somit besonders viel Wasser kondensieren sollte, muss das Lösungsmittel eine stabilisierende Wechselwirkung mit dem Nifedipin-Hydrat eingehen. Insbesondere aus Ethylacetat kristallisiert das Hydrat bevorzugt, ebenso wie es auch für die Kristallisation des Nifedipins aus den amorphen Filmen beobachtet werden konnte.

Neben der Variation des Lösungsmittels wurde auch die relative Luftfeuchtigkeit variiert. Sowohl bei einer hohen relativen Luftfeuchtigkeit von 60 %RH wie auch bei einer niedrigen Luftfeuchtigkeit von 20 %RH konnten aus den verschiedenen Lösungsmitteln prinzipiell die gleichen Kristallisationswege beobachtet werden. Die metastabilen Phasen, das β -Polymorph und das Nifedipin-Hydrat, traten bei einer Luftfeuchtigkeit von 20 %RH mit verringertem Mengenanteil und kürzerer Lebensdauer auf. Für Kristallisationen aus Tetrahydrofuran verringerte sich bei Absenkung der Luftfeuchtigkeit zusätzlich die Auftrittswahrscheinlichkeit des Hydrats von 50 % auf 17 %. Aus Aceton und

Ethylacetat hingegen kristallisierte das Hydrat auch bei der niedrigeren Luftfeuchtigkeit in allen Fällen. Bei Aceton verursacht dessen hoher Dampfdruck vermutlich eine starke Tropfenabkühlung und daher eine für die Bildung des Hydrats ausreichende Wasserkondensation. Ethylacetat weist im Vergleich einen eher geringen Dampfdruck auf. Die hier stark bevorzugte Bildung des Hydrats geht auf eine stark stabilisierende intermolekulare Wechselwirkung zwischen Ethylacetat und dem Nifedipin-Hydrat zurück.

Daneben zeigte die Luftfeuchtigkeit auch eine Auswirkung auf den Kristallisationsbeginn und die gesamte Kristallisationsdauer. Bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit von 60 %RH verkürzte sich die Zeit bis zum Einsetzen der Kristallisation für alle Lösungsmittel. Die Kristallisationsdauer verlängerte sich hingegen mit steigender Luftfeuchtigkeit. Die Kristallisation erfolgt aus der festen, amorphen Phase. Die höhere Luftfeuchtigkeit führt vermutlich zur vermehrten Adsorption von Wassermolekülen an der festen Tropfenoberfläche. Die Aufnahme von Wassermolekülen in die oberste Schicht des Festkörpers wird dort die Mobilität der Nifedipin-Moleküle erhöhen und dadurch die schnellere Bildung kristalliner Phasen fördern. Eine weitere Erklärung für beide Prozesse ist die Kondensation von Wassermolekülen in die Tropfenlösung während der Verdunstung des Lösungsmittels. Bei der höheren Luftfeuchtigkeit wird dieser Effekt stärker ausfallen und sich eine feste amorphe Phase mit höherem Wassergehalt ergeben als bei der niedrigen Luftfeuchtigkeit von 20 %RH. Der höhere Wassergehalt trägt aber auch zum amorphen Streuuntergrund bei und trägt bis zur vollständigen Verdunstung nicht nur des organischen Lösungsmittels sondern auch des kondensierten Wassers zum Röntgendiffraktogramm bei und verlängert so die Kristallisationsdauer.

4.2.2 Kristallisationsprozess von L-Glutaminsäure

L-Glutaminsäure findet häufig Anwendung als Zusatz in Pharmazeutika und Lebensmitteln und weist zwei polymorphe Formen auf, α -L-Glutaminsäure und β -L-Glutaminsäure (s. Abbildung 4.58). Eine amorphe Form ist nicht bekannt. Von L-Glutaminsäure wurde der Kristallisationsprozess aus der wässrigen Lösung charakterisiert.

Zuerst werden kurz die beiden Polymorphe von L-Glutaminsäure vorgestellt. Die Kristallisation von L-Glutaminsäure wird zunächst in einem Batch-Kristallisator untersucht (ab S. 142). Im Anschluss daran erfolgt ab Seite 146 die Betrachtung des Kristallisationsprozesses im schwebenden Tropfen in einem Ultraschall-Levitator. Dabei wird insbesondere der Konzentrationsverlauf im Tropfen während des Kristallisationsexperiments behandelt (ab S. 149). Nach der Diskussion der Charakteristika der Kristallisation von L-Glutaminsäure im levitierten Tropfen ab Seite 153 folgt eine Zusammenfassung des gesamten Abschnitts auf Seite 155.

Identifizierung der Polymorphe von L-Glutaminsäure

Die Kristallisation von L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung wurde *in situ* im Batch-Kristallisator mit Synchrotron-Röntgendiffraktometrie wie auch im Ultraschall-Levitator mit Synchrotron-Röntgendiffraktometrie kombiniert mit Raman-Spektroskopie untersucht.

Zur eindeutigen Identifizierung der Phasen während eines *in situ* beobachteten Kristallisationsexperiments wurden zunächst *ex situ* Pulverröntgendiffraktogramme der reinen kristallinen α -L-Glutaminsäure und β -L-Glutaminsäure aufgenommen. Diese sind in Abbildung 4.59 (links) mit den Pulverdaten aus der Pulverdatenbank (β -Form, PDF 32-1701) bzw. berechnet aus Einkristalldaten der Cambridge Structural Database (α -Form, LGLUAC03) gezeigt. Die beiden Polymorphe können ebenso anhand ihrer Raman-Spektren unterschieden werden, da sich durch eine unterschiedliche Konformation des Moleküls in den beiden Kristallstrukturen andere Raman-Banden im Bereich von etwa $550\text{--}850\text{ cm}^{-1}$ und $940\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$ ergeben (vgl. Abbildung 4.58 und Abbildung 4.59 rechts).

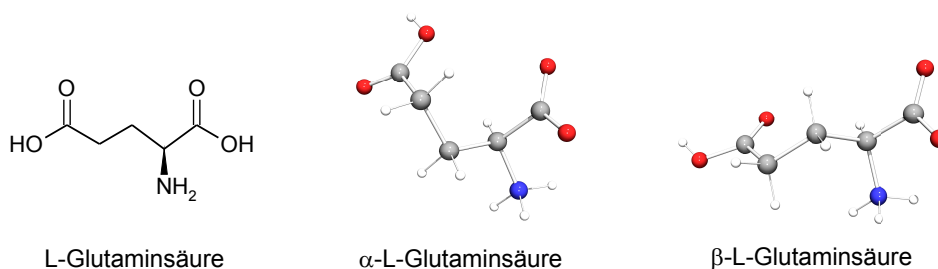


Abbildung 4.58: Strukturformel von L-Glutaminsäure und molekulare Konformation in den beiden Polymorphen α -L-Glutaminsäure und β -L-Glutaminsäure.

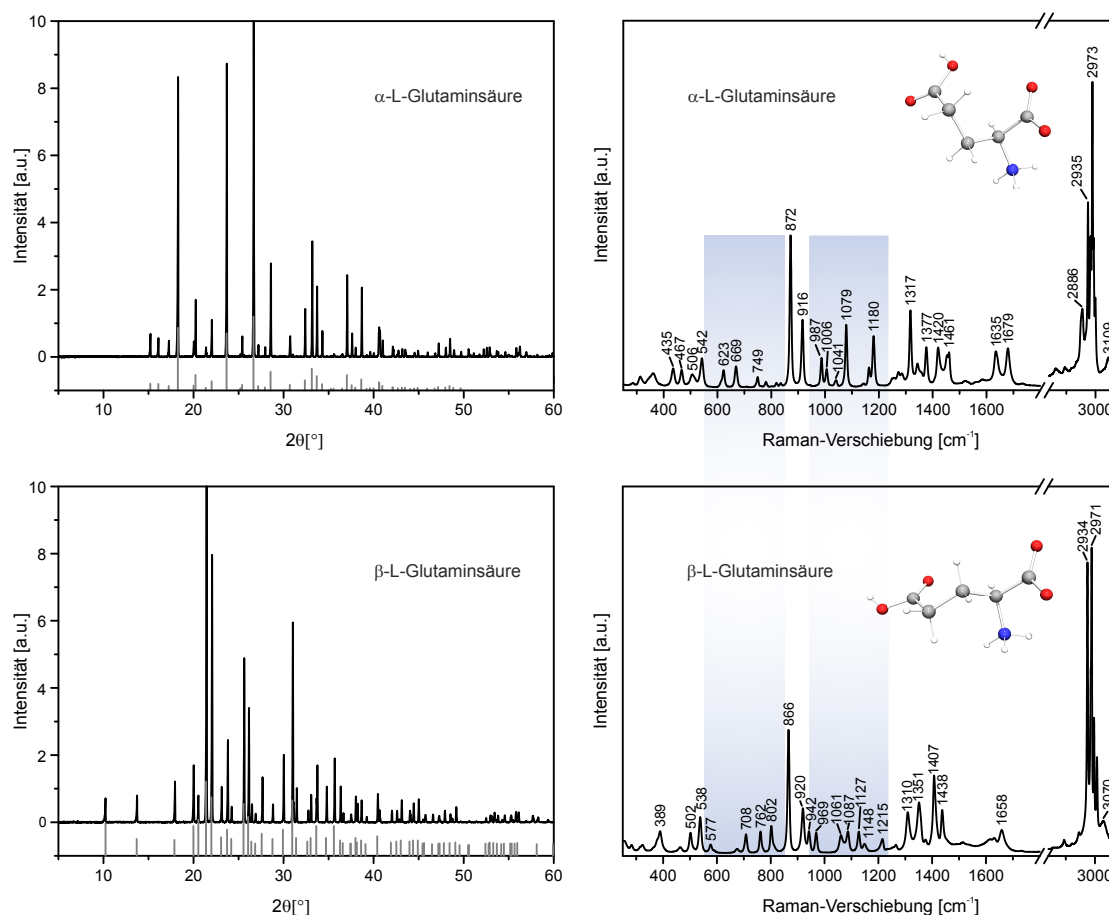


Abbildung 4.59: Röntgenpulverdiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) von α -L-Glutaminsäure (oben) und β -L-Glutaminsäure (unten). Die grauen Linien geben die Pulverdaten der zwei Polymorphe aus der PDF-Datenbank (β -Form, PDF 32-1701) bzw. berechnet aus Einkristalldaten der CSD-Datenbank (α -Form, LGLUAC03) wieder (Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$). Die Raman-Spektren wurden auf den pulverförmigen Feststoffen mit einer Anregungswellenlänge von 785 nm, einer Bestrahlungsstärke von $6.62\,\text{W}/\text{cm}^2$ auf der Probe und $10 \times 20\,\text{s}$ Akkumulationen gemessen. Die spezifischen Unterschiede gemäß der Literatur [138] sind blau hinterlegt.

Kristallisation aus der wässrigen Lösung im Batch-Kristallisator

Zunächst wurden die Kristallisationen in einem Batch-Kristallisator verfolgt, wobei der Kristallisationsprozess aus der erhitzten übersättigten Lösung über 3–4 Stunden verfolgt wurde (vgl. Kapitel 3.1.3, S. 33). Die Lösung wurde dabei kontinuierlich in einem Kreislauf durch eine Durchflussmesszelle mit Kaptonfenster im Strahlengang an der μSpot -Beamline bei BESSY II geleitet und zeitaufgelöst Röntgendiffraktogramme unter Verwendung von Weitwinkelröntgenstreuung (WAXS) aufgenommen (vgl. Aufbau in Kapitel 3.2.1, S. 44).

Abbildung 4.60 zeigt eine Übersicht der im Verlauf der Kristallisation von reiner L-

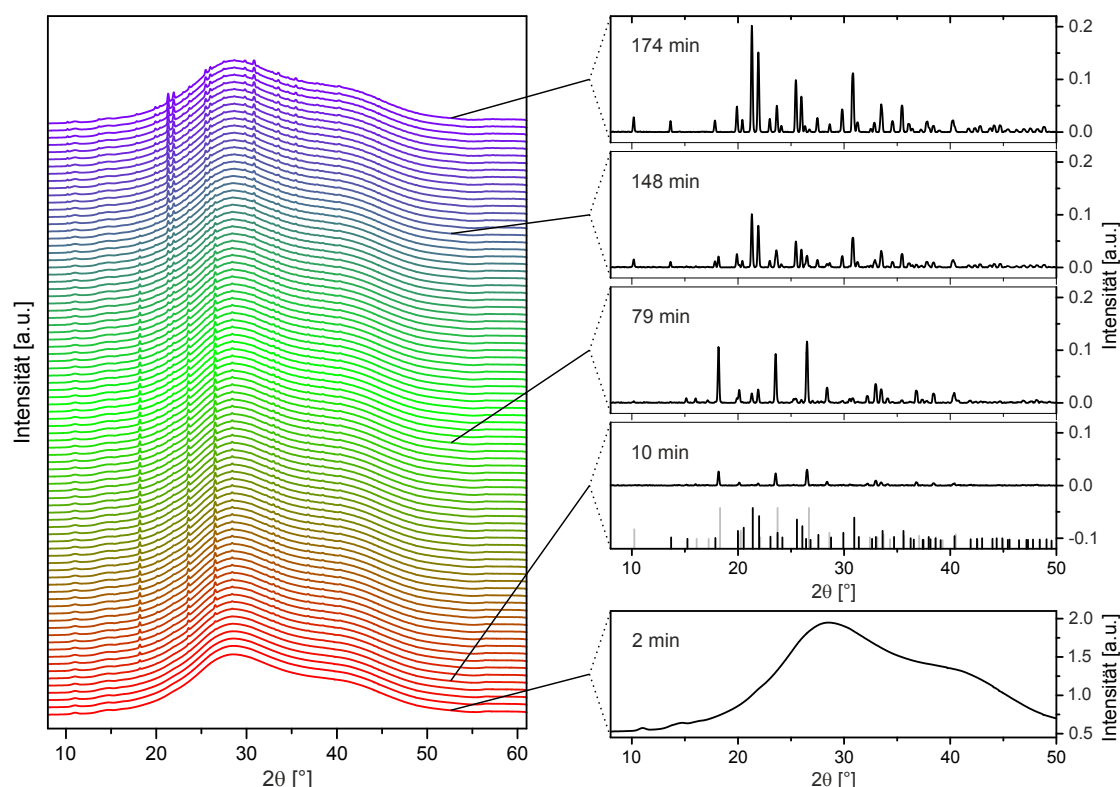


Abbildung 4.60: Röntgendiffraktogramme aufgezeichnet während der Kristallisation von reiner L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung (links), begonnen mit der Lösung (rote Linie unten) zum Kristallisationsprodukt (violette Linie oben), sowie das Diffraktogramm des Lösungsmittels (rechts, 2 min) und Diffraktogramme zu den angegebenen Zeitpunkten bereinigt um den Untergrund durch Luftstreuung und das Lösungsmittelsignal im Vergleich zu den berechneten Reflexpositionen der α - (grau) und β -Form (schwarz) (Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$).

Glutaminsäure aus Wasser als Lösungsmittel aufgenommenen Röntgendiffraktogramme. Die ersten Diffraktogramme zeigen den breiten, amorphen Streubeitrag des Lösungsmittels (rote Linie unten, 2 min), welcher auch in allen folgenden Diffraktogrammen einen deutlichen Beitrag liefert. Die ersten Reflexe sind nach zehn Minuten auf dem Untergrund des Lösungsmittelsignals erkennbar und können der metastabilen α -Form zugeordnet werden. Die Signale der α -Form gewinnen stetig an Intensität, bis zunächst keine Änderung mehr wahrnehmbar ist. Nach 79 Minuten treten zusätzlich zu den Reflexen der α -Form noch weitere Reflexe auf, welche die beginnende Umwandlung in die β -Form anzeigen. Die Intensität der Reflexe der α -Form nehmen nun stetig ab, während die der β -Form an Intensität gewinnen. Nach 148 Minuten sind die Reflexe der α -Form vollständig verschwunden und als einziges Kristallisationsprodukt liegt β -L-Glutaminsäure vor. In Abbildung 4.60 sind rechts die jeweiligen Diffraktogramme, um das Signal des Lösungsmittels und der Streuung durch Luft bereinigt, im Vergleich zu den Referenzdaten

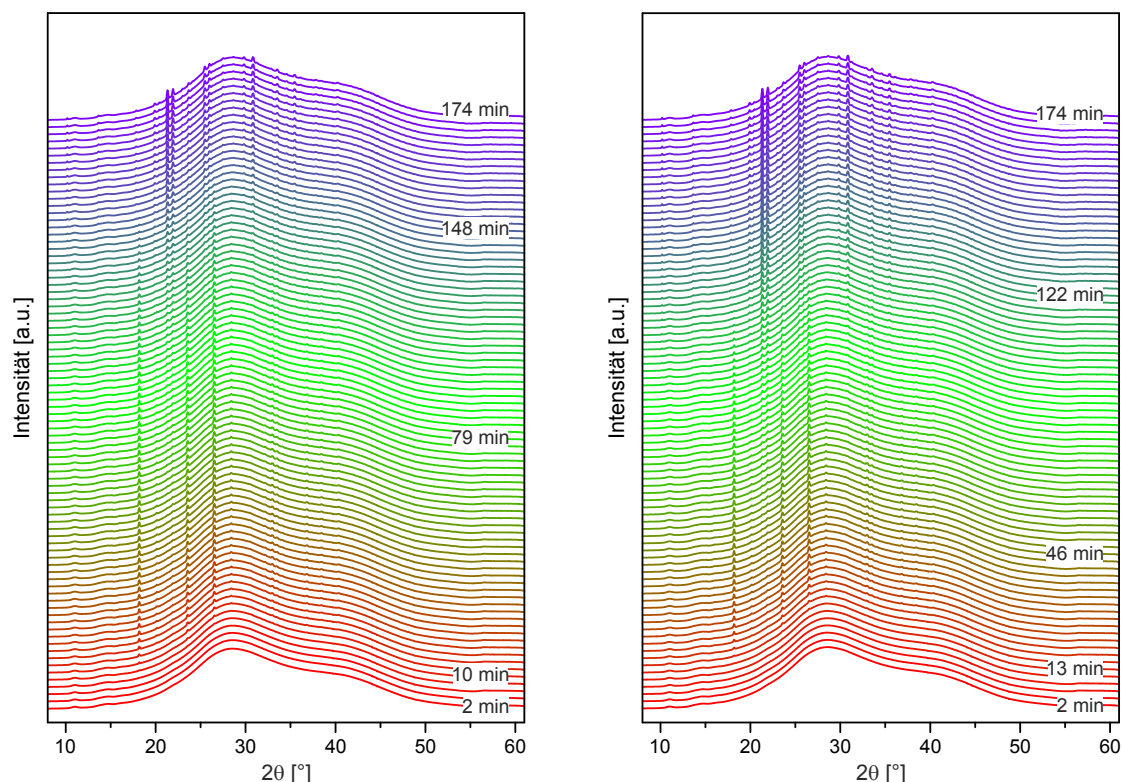


Abbildung 4.61: Röntgendiffraktogramme aufgezeichnet während der Kristallisation von L-Glutaminsäure mit 2500 ppm Glycin (rechts) und reiner L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung (links, gleicher Graph wie in Abbildung 4.60) im Vergleich, jeweils begonnen mit der Lösung (rote Linie unten) zum Kristallisationsprodukt (violette Linie oben) (Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$).

aus der Datenbank gezeigt.

Wird der Ausgangslösung nun das Additiv Glycin in unterschiedlicher Konzentration zugesetzt, ergibt sich ein etwas anderer zeitlicher Verlauf. Abbildung 4.61 stellt Röntgendiffraktogramme des zeitlichen Verlaufs der Kristallisationsprozesse von reiner L-Glutaminsäure (links) und von L-Glutaminsäure mit einem Anteil von 2500 ppm Glycin (rechts) im Vergleich dar. Die Kristallisation von α -L-Glutaminsäure beginnt minimal verzögert nach 13 Minuten. Hier setzt jedoch die Transformation von α -L-Glutaminsäure nach β -L-Glutaminsäure deutlich früher ein, bei 46 Minuten. Nach 122 Minuten sind keine Signale der α -Form mehr detektierbar. Der vollständige Umwandlungsprozess benötigt bei Zusatz von Glycin hier sieben Minuten länger, ist aber aufgrund des deutlich früheren Einsetzens der lösungsmittelvermittelten Umwandlung schneller abgeschlossen.

Die weiteren Ergebnisse der Kristallisationsprozesse mit 5000 ppm und 7500 ppm Glycin sind in Tabelle 4.7 zusammengefasst. Es zeigt sich ein deutlicher Einfluss des Additivs Glycin. Der Beginn der Kristallisation des α -Polymorphs tritt insbesondere bei sehr hohen Konzentrationen des Additivs (7500 ppm) zeitlich verzögert ein, was auf eine verlang-

Tabelle 4.7: Kristallisation von L-Glutaminsäure (LGA) aus wässriger Lösung mit Additiv Glycin in verschiedenen Konzentrationen – Zeitpunkte für den Beginn der Kristallisation der α -Form, den Beginn der Umwandlung des α - in das β -Polymorph sowie des Verschwindens der Signale des α -Polymorphs.

Probe	Beginn der Kristallisation [min]	Beginn der Umwandlung [min]	Letzte Signale der α -Form [min]
LGA, rein	10	79	148
LGA + 2500 ppm Glycin	13	46	122
LGA + 5000 ppm Glycin	12	46	123
LGA + 7500 ppm Glycin	21	52	141

samte Keimbildung hindeuten könnte. Auf die Umwandlung der α - in die β -Form wirken jedoch schon geringe Konzentrationen Glycin beschleunigend (2500 ppm und 5000 ppm). Die β -Form tritt in der Lösung mit Additiv deutlich früher auf und die Reflexe der α -Form verschwinden eher als bei der Kristallisation der reinen L-Glutaminsäure. Der Kristallisationsprozess ist deutlich schneller abgeschlossen. Eine weitere Steigerung der zugesetzten Menge an Glycin auf 7500 ppm scheint allerdings einen nicht ganz so stark ausgeprägten beschleunigenden Einfluss zu haben. Die Kristallisation setzt deutlich verzögert ein, erst nach 21 Minuten. Die Umwandlung beginnt etwas später als bei geringeren Mengen an zugesetztem Additiv und der Kristallisationsprozess dauert nahezu genauso lange wie bei der reinen L-Glutaminsäure.

Bisherige Untersuchungen mit Einzelphotonen-Laserlichtstreuung und Leitfähigkeitsmessungen zur Kristallisation von L-Glutaminsäure zeigten sowohl eine verkürzte mittlere Induktionszeit bis zur Nukleation wie auch eine kürzere Transformationszeit mit zunehmender Konzentration des Additivs Glycin im Bereich bis zu 2500 ppm Glycin [140]. Die Nukleation von reiner L-Glutaminsäure wurde dort nach über 96 Minuten, die der mit 2500 ppm Glycin versetzten nach etwa 30 Minuten beobachtet. Im Unterschied dazu zeigten die WAXS-Messungen hier erste Reflexe einer kristallinen Phase in beiden Fällen nach nur 10–13 Minuten.

Hierfür ist wahrscheinlich ein unterschiedlicher Versuchsaufbau verantwortlich. Das in der Literatur beschriebene Experiment wurde vollständig in einer Messzelle mit Rührmotor durchgeführt. Für die WAXS-Experimente wurde ein Aufbau bestehend aus Vorratsgefäß, Pumpe, Durchflussmesszelle und Schlauchsystem eingesetzt (vgl. Abschnitt 3.2.1, S. 44), in das die Versuchslösung nach externer Herstellung vor Versuchsbeginn transferiert wurde (vgl. Abschnitt 3.1.3, S. 33). Die Lösung war im System konstant in Bewegung und stärkeren, ungleichmäßigeren Agitationen ausgesetzt als in einem einfachen Gefäß mit Rührmotor. Das System weist zudem viele Oberflächen und Kanten auf, an denen heterogene Nukleation möglich ist. Dies könnte die Nukleation in allen Fällen beschleunigen und zur geringeren Induktionszeit beitragen.

Des Weiteren könnten bei der Nukleation mit dem Additiv zunächst nur sehr kleine Keime gebildet werden, die zwar mit Laserlichtstreuung erfasst werden könnten und somit die verkürzte Nukleationszeit sichtbar wäre, aber noch unterhalb des Detektionslimits der Röntgenbeugung liegen, da diese Methode nur Kristallite ab einer gewissen

Größe erfasst. Möglicherweise erreichen in beiden Kristallisationsprozessen mit und ohne Additiv die Keime zur etwa gleichen Zeit eine mit WAXS detektierbare Größe, so dass die durch Zugabe des Additivs verursachte Nukleationszeitverkürzung mit WAXS nicht messbar ist.

Das deutlich schnellere Einsetzen des Umwandlungsprozesses von der α -Form in das β -Polymorph konnte dagegen eindeutig mit WAXS beobachtet werden. Auch hier zeigt sich eine zeitliche Verkürzung im Vergleich zu den berichteten Leitfähigkeitsmessungen [140], was sich ebenso mit den beschriebenen Unterschieden im Versuchsaufbau erklären lässt. Der Transformationsprozess setzt dort bei reiner L-Glutaminsäure nach 5.25 Stunden ein, bei Zugabe von 2500 ppm Glycin nach 4.29 Stunden. In den WAXS-Messungen setzte die lösungsvermittelte Umwandlung der α -Form in die β -Form nach 79 Minuten bei reiner L-Glutaminsäure und nach 46 Minuten bei Vorhandensein von 2500 ppm Glycin im Medium ein. Der durch das Additiv hervorgerufene Trend der verkürzten Zeit bis zum Einsetzen der Phasenumwandlung lässt sich also auch mit WAXS-Messungen nachvollziehen. Der entscheidende Vorteil der WAXS-Methode ist die eindeutige Identifizierung des vorliegenden Polymorphs bzw. von Mischungen. Auch das Vorhandensein schon kleiner Anteile des jeweils anderen Polymorphs kann detektiert werden, was bei den Messungen mit Laserlichtstreuung und Leitfähigkeitsmessungen nicht möglich ist.

Kristallisation aus der wässrigen Lösung im Ultraschall-Levigator

Zur Untersuchung des Einflusses von Oberflächen auf den Nukleationsprozess wurde im Folgenden die behälterlose Nukleation und das Wachstum der L-Glutaminsäure unter Verwendung eines akustischen Levitators als Probenhalter mit *in situ* zeitaufgelöster WAXS und Raman-Spektroskopie bei BESSY II charakterisiert (vgl. Kapitel 3.1.3, S. 32 und Kapitel 3.2.1, S. 40).

Ein Tropfen der Lösung wurde bei Raumtemperatur in den mittleren Knotenpunkt eines Ultraschall-Levitators injiziert. Durch die Verdunstung des Lösungsmittels an der Oberfläche des Tropfens nimmt dessen Volumen stetig ab, so dass eine Aufkonzentration des Analyten erfolgt. Nach vollständiger Verdunstung verbleibt das feste Endprodukt weiterhin schwebend im Levitator. Mit Hilfe eines Kamerasystems bestehend aus IR-Blitzlicht und IR-Kamera mit Objektiv konnte der Tropfen über den gesamten Kristallisationsprozess beobachtet und kontinuierlich Bilder aufgezeichnet werden, welche in Teilen in Abbildung 4.62 dargestellt sind. Der Tropfen wird unverkennbar im Verlauf von 31 Minuten immer kleiner bis nach 35 Minuten ein nahezu sphärischer Festkörper verbleibt.

Die Kristallisation reiner L-Glutaminsäure wurde während des gesamten Prozesses kontinuierlich *in situ* mit Raman-Spektroskopie und WAXS simultan über den Zeitverlauf verfolgt. In Abbildung 4.63 sind die entsprechenden Daten detailliert gezeigt. Die Untersuchung des Kristallisationsprozesses wurde mit einer Konzentration der Lösung im Tropfen geringfügig unterhalb der Sättigungskonzentration begonnen. Zu Beginn der Verdunstung des levitierten Tropfens bis 23 Minuten zeigen die *in situ* registrierten Röntgendiffraktogramme den typischen amorphen Streubeitrag mit breiten Maxima des Lösungsmittels Wasser. Das Diffraktogramm weist ein intensives Maximum bei $28^\circ 2\theta$

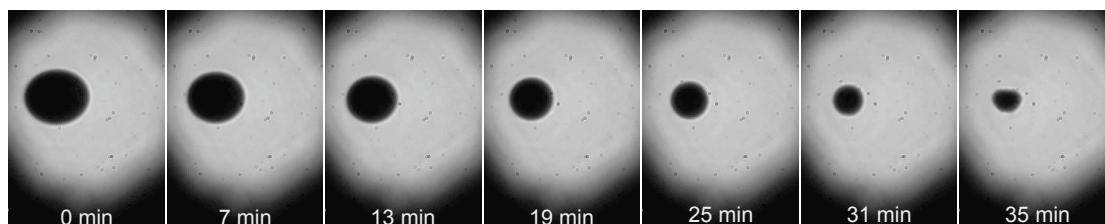


Abbildung 4.62: Ausgewählte Bilder des Schattens eines Tropfens von reiner L-Glutaminsäure in Wasser zu den angegebenen Zeitpunkten, die zur Bestimmung der Volumenänderung des Tropfens über die Zeit während eines typischen Kristallisationsexperimentes von reiner L-Glutaminsäure verwendet wurden.

und ein zweites schwächeres Signal bei $141^{\circ}2\theta$ auf. Die simultan *in situ* aufgenommenen Raman-Spektren zeigen die breiten Raman-Signale von Wasser bei 1642 cm^{-1} und um 3500 cm^{-1} (Abbildung 4.63, rechts, 30 s). Zusätzlich sind schwache weitere Signale bei 858 cm^{-1} , 917 cm^{-1} , 1357 cm^{-1} und 1419 cm^{-1} erkennbar. Diese gehören vermutlich zu molekularen Clustern der gelösten L-Glutaminsäure, lassen sich aber keinem spezifischen Polymorph zuordnen. Während der fortschreitenden Verdunstung des Lösungsmittels nimmt die Intensität der breiten Lösungsmittelsignale ab. Die Stoffmenge der gelösten L-Glutaminsäure im Tropfen bleibt während des Experimentes konstant, so dass es zu einer sukzessiven Aufkonzentration der Lösung kommt. Schließlich setzt die Bildung von L-Glutaminsäure-Kristallen ein. Die Diffraktogramme zeigen nach 24 Minuten die charakteristischen Reflexe eines kristallinen Materials, die im weiteren Verlauf der Kristallisation an Intensität zunehmen. Diese Reflexe lassen sich der β -Form zuordnen. In den Raman-Spektren treten erste eindeutige Signale nach 25.5 Minuten auf und können ebenfalls der β -Modifikation mit charakteristischen Signalen bei 575 cm^{-1} , 705 cm^{-1} , 800 cm^{-1} , 1145 cm^{-1} und 1214 cm^{-1} zugewiesen werden. Sowohl in den Diffraktogrammen wie auch in den Raman-Spektren gewinnen die Signale der β -Modifikation im Verlauf der weiteren Kristallisation zunehmend an Intensität, während der breite Streubeitrag im Diffraktogramm bzw. die breiten Raman-Banden des Lösungsmittels verschwinden. Nach etwa 34 Minuten ist das Lösungsmittel vollständig verdunstet und das Diffraktogramm weist nur noch die Reflexe des kristallinen Festkörpers aus β -L-Glutaminsäure-Kristallen auf. Nach 37 Minuten sind keine weiteren Veränderungen in den Raman-Spektren mehr feststellbar. Sowohl das Röntgendiffraktogramm wie auch das Raman-Spektrum des kristallinen Endprodukts der Kristallisation im Ultraschall-Levitator stimmen sehr gut mit dem auf dem kristallinen, pulverförmigen Feststoff der β -L-Glutaminsäure gemessenen Diffraktogramm bzw. Raman-Spektrum überein.

Anders als im Batch-Kristallisator und im Gegensatz zur Ostwaldschen Stufenregel [45] kristallisierte hier die stabilere β -Form von L-Glutaminsäure als erstes und einziges Polymorph aus dem Tropfen. Eine intermediäre, metastabile, kristalline Phase wurde weder mit WAXS noch mit Raman-Spektroskopie detektiert. In allen Fällen war das kristalline Endprodukt β -L-Glutaminsäure. Weitere WAXS-Raman-Experimente wurden bei niedrigerer Temperatur durchgeführt, um die Verdunstungsrate des Lösungsmittels und damit den Kristallisationsprozess aus dem Tropfen zu verlangsamen. Eben-

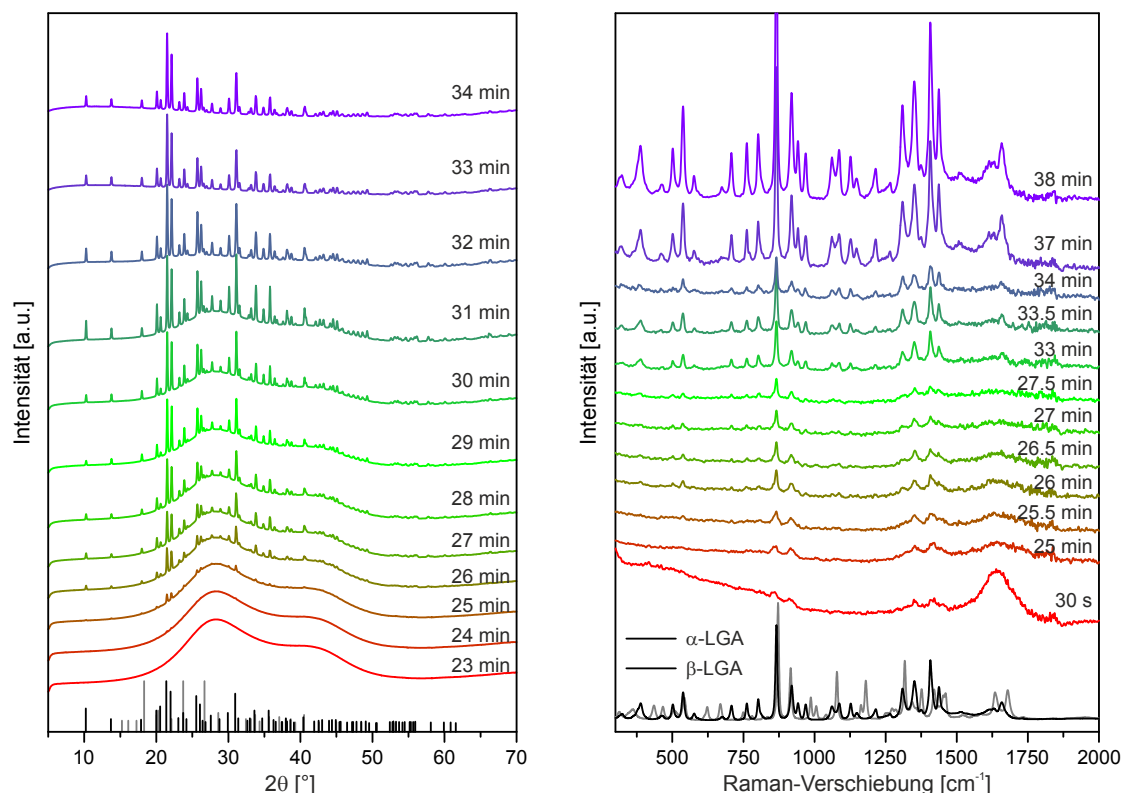


Abbildung 4.63: Simultan *in situ* aufgezeichnete Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) der Kristallisation von reiner L-Glutaminsäure aus Wasser im Ultraschall-Levigator. Die Graphiken zeigen jeweils die Daten begonnen von der entsprechenden Lösung (rote Linien unten) bis zum endgültigen kristallinen Produkt (violette Linien oben). Die Reflexlagen der Pulverdiffraktogramme aus der Datenbank sowie die Raman-Spektren der reinen Feststoffe beider Polymorphe sind zum Vergleich jeweils unten gezeigt (α -LGA: graue Linie, β -LGA: schwarze Linie). Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$, Raman-Spektren mit Anregungswellenlänge $\lambda = 785\,\text{nm}$, Bestrahlungsstärke $6.62\,\text{W/cm}^2$, $5 \times 5\,\text{s}$ Akkumulationen.

so wurden Experimente mit einem trockenen Stickstoffstrom durchgeführt, wo aufgrund der schnelleren Verdunstung des Lösungsmittels die Kristallisationsrate erhöht ist. Alle durchgeführten Experimente lieferten das gleiche Resultat. Der einzige Unterschied war die Gesamtdauer des Kristallisationsprozesses. Die WAXS-Daten wie auch die Raman-Spektren aller Experimente wurden sorgfältig auf Signale der α -L-Glutaminsäure geprüft, aber beide Daten zeigten für keinen der Kristallisationsprozesse Signale der metastabilen Modifikation. Auch Durchgänge mit doppelt so hoher Zeitauflösung lieferten keinen Hinweis auf die metastabile Form. Die im Verlaufe des Experiments hinzukommenden Signale können immer eindeutig der stabilen β -L-Glutaminsäure zugeordnet werden, die hier als einziges Polymorph aus dem schwebenden Tropfen kristallisiert.

Die neben den Raman-Signalen des Lösungsmittels Wasser beobachteten zusätzlichen Signale bei $858\,\text{cm}^{-1}$, $917\,\text{cm}^{-1}$, $1357\,\text{cm}^{-1}$ und $1419\,\text{cm}^{-1}$, können vermutlich molekuli-

laren Clustern der gelösten L-Glutaminsäure zugeordnet werden. Die Existenz solcher Pränukleationscluster in übersättigten Lösungen von L-Glutaminsäure wurde in zahlreichen experimentellen Studien berichtet. Die meisten dieser Studien bieten jedoch keinen direkten Beweis über die Struktur dieser Cluster und ihren Einfluss auf den resultierenden Festkörper [231].

Möglicherweise bilden sich sehr kleine kurzlebige Kristalle der metastabilen α -Form, auf denen dann das stabile β -Polymorph schnell nukleiert aufgrund der hohen Übersättigung der Lösung. Solche kleinen Kristalle würden breite WAXS-Signale produzieren, die vom Wasser-Untergrund nicht zu unterscheiden sein könnten. Da die molekulare Konformation durch einen anderen Torsionswinkel in der Hauptkohlenwasserstoffkette der zwei Polymorphe der L-Glutaminsäure signifikant unterschiedlich ist, können sie auch über Raman-Spektroskopie voneinander unterschieden werden und sollten eigentlich auch in Lösung von einander differenzierbar sein [138]. Sofern derartige winzige metastabile Kristalle in der Lösung vorhanden wären, kurz bevor die Nukleation der β -Phase erfolgt, würden die entsprechenden Signale in den aufgezeichneten Raman-Spektren erscheinen. Hier sind jedoch vor der Nukleation der β -Phase keine anderen Signale erkennbar, die der α -Phase zuzuordnen wären.

Die Raman-Spektroskopie liefert hier allerdings später Hinweise auf die kristalline Phase als die WAXS-Daten. Die L-Glutaminsäure hat ein relativ schwaches Raman-Signal und wird in geringer Konzentration eingesetzt, somit musste für eine ausreichende Signalqualität eine Zeitauflösung von 30 Sekunden gewählt werden. Da die Kristallisation aufgrund der geringen Verdunstungsrate von Wasser insgesamt langsam verläuft, kann davon ausgegangen werden, dass diese Zeitauflösung ausreichend sein sollte.

Konzentrationsverlauf während der Kristallisation im levitierten Tropfen

Um die Ergebnisse der Kristallisation im levitierten Tropfen näher zu untersuchen, soll im Folgenden die während des Kristallisationsexperiments auftretende Konzentrationsänderung in der Tropfenlösung ermittelt werden.

Die während des Experiments aufgenommenen Bilder des Proben tropfens (Abbildung 4.62) können verwendet werden, um daraus dessen Volumenänderung im Verlauf der Verdunstung des Lösungsmittels zu bestimmen. Die Rotationssymmetrie des Tropfens um die Levitationsachse erlaubt die Berechnung des Tropfenvolumens $V_{Tropfen}$ aus der Querschnittsfläche, d.h. aus der Fläche des Schattenbilds des Tropfens (Abbildung 4.64) [163]. Da der Tropfen ellipsoide Form annimmt, kann über die Ermittlung der Breite a und der Höhe b des Schattens mit der Formel für ein Rotationsellipsoid $V = \frac{4}{3}\pi a^2 b$ das Volumen des Tropfens berechnet werden. Zunächst ist die Breite der levitierten Probenlösung größer als die Höhe. Diese

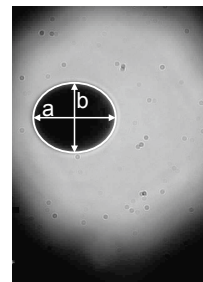


Abbildung 4.64: Schattenbild eines Tropfens reiner L-Glutaminsäure in Wasser mit ellipsoidem Tropfenriss mit Breite a und Höhe b , woraus über die Formel des Ellipsoidvolumens das Tropfenvolumen berechnet wurde.

Deformation zu einer ellipsoiden Form wird durch das anisotrope akustische Kraftfeld hervorgerufen, bei dem die axiale Levitationskraft etwa fünfmal so groß ist wie die radiale Kraft [232]. Im Verlauf der Zeit nimmt das Seitenverhältnis durch die schnellere Abnahme in der Breite als in der Höhe auf ungefähr 1 ab. Der Grund ist eine Erhöhung der Oberflächenspannung und damit geringerer Deformierbarkeit des Tropfen im Verlauf der Schrumpfung des Tropfens während der Verdunstung des Lösungsmittels [233]. Gegen Ende der Verdunstung ist der Tropfen nahezu kugelförmig. Das feste Endprodukt ergibt kein perfektes Ellipsoid, sondern besteht aus einem nicht-sphärischen β -L-Glutaminsäure-Kristallaggregat, das im akustischen Feld rotiert. Aus diesem Grund wurde das Endvolumen der Probe aus der Ausgangsstoffmenge im Tropfen und der Dichte von L-Glutaminsäure ($\rho_{LGA} = 1.538 \text{ g/cm}^3$) auf $0.03 \mu\text{l}$ geschätzt. Dies sollte dem Volumen der kristallinen Aggregate entsprechen, die schwebend verbleiben, nachdem das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist.

Das Volumen der Probe nimmt durch die Verdunstung des Lösungsmittels mit der Zeit stetig ab. Bei konstanten äußeren Bedingungen von Temperatur, Druck und Luftfeuchtigkeit ist die Gesamtstoffmenge an Lösungsmittel, die das System pro Zeiteinheit über Verdunstung an der Oberfläche des Tropfens verlässt, proportional zur Oberfläche des Tropfens. Da der Tropfen und damit die Oberfläche kleiner wird, nimmt die Verdunstungsrate mit der Zeit ab.

Aus dem Verdunstungsprozess des Lösungsmittels resultiert eine stetige Zunahme der Lösungskonzentration. Diese lässt sich aus der bekannten Ausgangsstoffmenge im einpipettierten Tropfen und dem jeweils aktuellen Tropfenvolumen berechnen. Das Tropfenvolumen wurde dabei wie oben beschrieben aus den aufgezeichneten Tropfenbildern ermittelt. Bis zum Einsetzen der Kristallisation von β -L-Glutaminsäure bei 24 Minuten wird die registrierte Volumenänderung der Probe lediglich durch die Volumenänderung der Lösung bestimmt. Die Konzentration ist nur von der vorhandenen Ausgangsstoffmenge an L-Glutaminsäure und dem aktuellen Volumen der Lösung, also dem Tropfenvolumen, abhängig.

Nach der Nukleation und dem Kristallwachstum von β -L-Glutaminsäure wird die Konzentrationsänderung durch zwei konkurrierende Prozesse bestimmt: zum einen durch die weiter fortschreitende Verdunstung des Lösungsmittels, zum anderen durch den Einbau von L-Glutaminsäure-Molekülen in die wachsenden Kristalle. Das aus den Bildern ermittelte Volumen setzt sich nun aus der Summe des verbliebenen Lösungsmittelvolumens und dem Volumen des bereits kristallisierten Materials zusammen. Um die Konzentration in dem noch verbleibenden Lösungsanteil zu bestimmen, muss das Volumen des bereits kristallisierten Materials und die noch in Lösung verbliebene Stoffmenge ermittelt werden.

Die Gesamtstoffmenge von L-Glutaminsäure im levitierten Tropfen bleibt konstant. Nach Beginn der Kristallisation setzt sie sich aus der Stoffmenge in der gelösten Phase und der Stoffmenge in der kristallisierten, festen Phase zusammen. Da β -L-Glutaminsäure als einzige Form kristallisiert, lässt sich folgender Zusammenhang formulieren:

$$n_{\text{gelöst}} + n_{\text{krist}} = n_{\text{initial}}, \text{ d.h. } n_{\text{gelöst}} = n_{\text{initial}} \left(1 - \frac{n_{\text{krist}}}{n_{\text{initial}}} \right) \quad (4.9)$$

Die Bestimmung der kristallisierten Stoffmenge kann mit Hilfe der WAXS-Daten des Kristallisationsprozesses erfolgen. Synchrotron-Röntgenstrahlung durchdringt den Tropfen vollständig und das erhaltene WAXS-Signal resultiert aus der Streuung im gesamten durchstrahlten Volumen. Das Integral der Reflexe der β -L-Glutaminsäure in den Röntgendiffraktogrammen, d.h. die Fläche unter den Signalen A_{krist} , ist direkt proportional zur Masse und damit der Stoffmenge des kristallisierten Materials. Unter der Annahme, dass alles gelöste Material kristallisiert ist, wenn das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist, lässt sich der kristallisierte Anteil n_{krist}^f zum Zeitpunkt t wie folgt beschreiben:

$$n_{krist}^f(t) = \frac{n_{krist}}{n_{initial}} = \frac{A_{krist}(t)}{A_{Ende}} \quad (4.10)$$

Das Gesamtvolumen des Tropfens $V_{Tropfen}$ zum Zeitpunkt t setzt sich aus dem Volumen der Lösung $V_{Lösung}$ und dem Volumen des kristallinen Anteils V_{krist} zum Zeitpunkt t zusammen. Da das Volumen der kristallisierten L-Glutaminsäure proportional zu dessen Masse bzw. Stoffmenge ist, lässt sich das Volumen der Lösung zum Zeitpunkt t wie folgt formulieren:

$$V_{Lösung}(t) = V_{Tropfen}(t) - V_{krist}(t) = V_{Tropfen}(t) - n_{krist}^f(t)V_{Ende} \quad (4.11)$$

Die molare Konzentration der Lösung zum Zeitpunkt t nach dem Einsetzen der Kristallisation kann dann mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$c(t) = \frac{n_{gelöst}}{V_{Lösung}(t)} = \frac{n_{initial} \left(1 - \frac{A_{krist}(t)}{A_{Ende}}\right)}{V_{Tropfen}(t) - \frac{A_{krist}(t)}{A_{Ende}}V_{Ende}} \quad (4.12)$$

Die kombinierten WAXS- und Volumenbestimmungsdaten konnten somit verwendet werden, um die Konzentration der Lösung und den Stoffmengenanteil an kristallisierter L-Glutaminsäure zu bestimmen. Deren zeitliche Entwicklung ist für einen typischen Kristallisationsprozess in Abbildung 4.65 gezeigt.

Die Konzentration von L-Glutaminsäure im Tropfen liegt zu Beginn des Experiments leicht unterhalb der Sättigungskonzentration bei Raumtemperatur von 68 mmol L^{-1} . Mit fortschreitender Verdunstung des Lösungsmittels nimmt das Volumen des Tropfen mit der Zeit ab und dadurch die Konzentration allmählich zu. Die Konzentrationsänderungsrate nimmt stetig zu und erreicht ihr Maximum kurz bevor die Kristallisation des gelösten Stoffes nach etwa 24 Minuten beginnt (Punkt I_1 , Abbildung 4.65), was an scharfen Reflexen der stabilen β -Phase in den Röntgendiffraktogrammen und nach zeitlicher Verzögerung auch in den Raman-Spektren erkennbar ist (vgl. Abbildung 4.63). Sobald die Präzipitation der β -L-Glutaminsäure-Kristalle einsetzt, verlangsamt sich die Konzentrationszunahme aufgrund der Bildung und des Wachstums der Kristalle (vgl. Abbildung 4.65 Punkt I_1). In diesem Stadium ist die Abnahme des Lösungsvolumens durch die Verdunstung des Lösungsmittels immer noch der dominierende Prozess und somit nimmt die Konzentration der Lösung weiter zu bis sie ihren Maximalwert erreicht (s. Punkt M in Abbildung 4.65 oben). Ab diesem Punkt bestimmt der Prozess der Kristallisation das Verhalten der Konzentrationsveränderung. Die Stoffmenge pro Volumeneinheit, die die

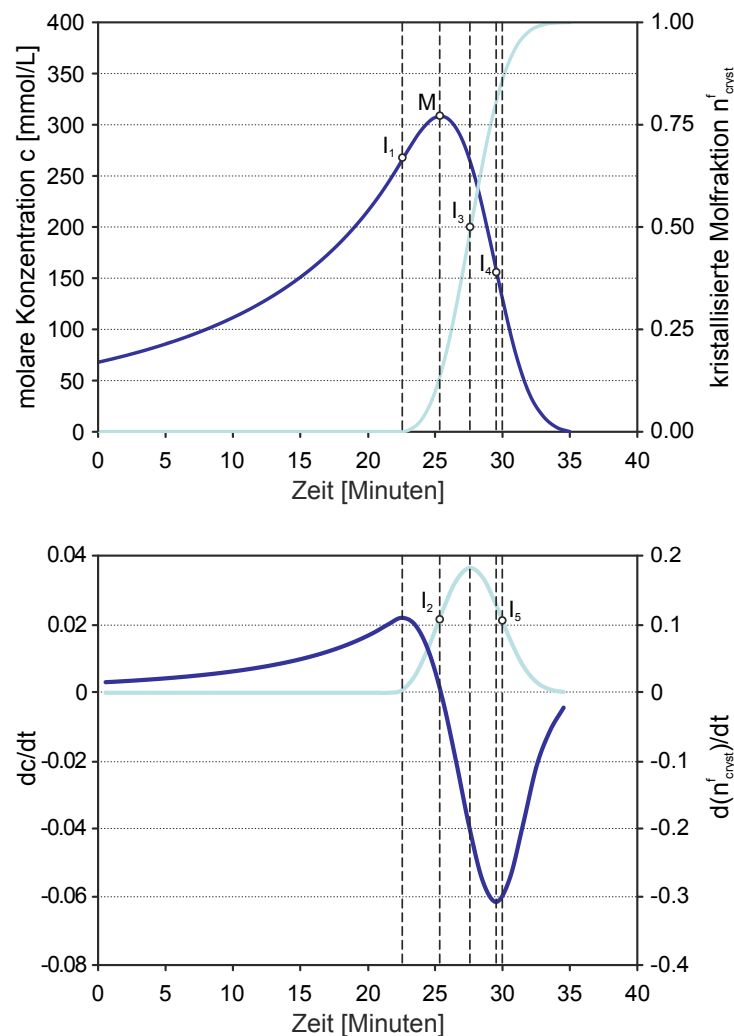


Abbildung 4.65: Molare Konzentration der Lösung im Tropfen (Dunkelblau, oben) und kristallisierte Stoffmengenanteil (Hellblau, oben) sowie deren jeweilige Änderungsrate (erste Ableitung, untere Grafik) im Verlauf einer typischen Kristallisation von reiner L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung im levitierten Tropfen.

Lösungsphase verlässt und in die wachsenden Kristalle inkorporiert wird, übersteigt den Konzentrationsanstieg durch weitere Verdunstung des restlichen Lösungsmittels. Somit nimmt ab diesem Zeitpunkt die Konzentration der Lösung ab. Da die Übersättigung der Lösung die Triebkraft für Kristallwachstum ist, liegt beim Maximum der Konzentration (Punkt M , Abbildung 4.65) auch die höchste Rate der Zunahme an kristallisierter Stoffmenge vor (Punkt I_2 , Abbildung 4.65 unten).

Die Gesamtstoffmenge an kristallisierter L-Glutaminsäure nimmt mit fortschreitender Kristallisation stetig zu. Bei der höchsten Kristallwachstumsrate bei Punkt I_3 ist die effektive Kristalloberfläche, die für die weitere Angliederung von L-Glutaminsäure-Mo-

lekülen an die Kristalle zur Verfügung steht, am größten. Die folgende Verlangsamung der weiteren Zunahme des kristallisierten Anteils lässt sich vermutlich auf das Auftreten der Aggregation von Kristallen zurückführen. Dies würde dazu führen, dass innere Flächen benachbarter Kristalle durch Verwachsung für die Adsorption weiterer Moleküle nicht mehr zur Verfügung stehen. Eventuell entstehen auch Lösungseinschlüsse, in denen das Kristallwachstum nur weiter fortschreitet bis die Sättigungskonzentration der eingeschlossenen Lösung erreicht ist. Periphere Kristalle, deren Oberfläche schließlich außerhalb des Lösungsvolumen im Tropfen an der Außenseite des sich bildenden Festkörpers liegt, würden ebenfalls die für das weitere Wachstum zur Verfügung stehende Oberfläche verringern und damit zu einer Wachstumsabnahme führen.

Die schnellste Konzentrationsabnahme der Lösung (Punkt I_4 , Abbildung 4.65 oben) tritt etwas verzögert zur maximalen Kristallwachstumsrate auf (Punkt I_3 , Abbildung 4.65 oben). Die Konzentration der Lösung ist zu diesem Zeitpunkt der Kristallisation hauptsächlich abhängig vom kristallisierten Massenanteil, aber auch noch vom weiterhin abnehmenden Tropfenvolumen. Die Verdunstung des Lösungsmittels erhöht die Lösungskonzentration und verschiebt somit den Punkt I_4 zeitlich weiter nach hinten. Je schneller die Verdunstungsrate, desto später würde der Wendepunkt I_4 auftreten. Bei einem System, bei dem sich das Volumen der Lösung nicht mit der Zeit ändert, wie z.B. einem Batch-Kristallisor, würden Punkt I_4 auf der Konzentrationskurve und I_3 auf der Kurve des kristallisierten Mengenanteils zeitlich zusammenfallen. Die langsamste Zunahme an kristallinem Mengenanteil liegt vor, wenn die verbliebene Lösung den Bereich der schwachen Übersättigung erreicht (Punkt I_5 , Abbildung 4.65 unten). Das Kristallwachstum und die resultierende Verringerung der Konzentration setzen sich weiter fort bis das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist.

Beim Einsetzen des Nukleationsprozesses in einem kontaktlos schwebenden Tropfen von L-Glutaminsäure liegt eine Übersättigung der Lösung vor, die um fast eine Größenordnung höher ist als diejenige, die durch Kühlung einer stehenden Lösung in einem traditionellen, geschlossenen Behälter wie bei der Batch-Kristallisation oder einer Kristallisationszelle erreicht werden kann. Aus den WAXS- und Raman-Daten (Abbildung 4.63) ist deutlich erkennbar, dass von diesem Zeitpunkt bis zur Vollendung des Kristallisationsprozesses die Relaxation der metastabilen Lösung des Tropfens ausschließlich durch die Bildung der β -Form erfolgt.

Diskussion der Charakteristika der Kristallisation von L-Glutaminsäure im levitierten Tropfen

Zur Erklärung der ausschließlichen Bildung der stabilen β -Kristalle unter isothermen Bedingungen im levitierten Tropfen (behälterlos) sollen im Folgenden mögliche Pränukleationsereignisse im Tropfen diskutiert werden.

Am Anfangszeitpunkt ($t = 0$ min) ist die Lösung im Tropfen leicht untersättigt. In diesem Stadium kann der levitierte Tropfen als eine isotrope und homogene Phase betrachtet werden. Durch die Verdunstung von Wassermolekülen an der Oberfläche wird die Lösung metastabil, begleitet vom Auftreten von kleinen Dichte- und Orientierungsfluktuationen. Weitere Verdunstung des Lösungsmittels resultiert in einem permanenten

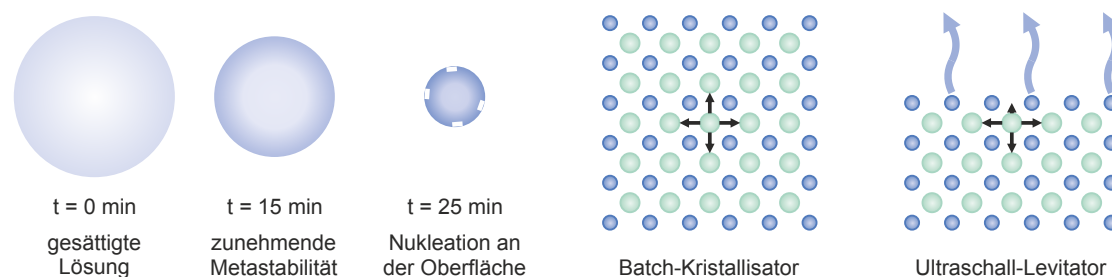


Abbildung 4.66: Schematische Darstellung der Konzentrationsentwicklung im levitierten Tropfen (links) und der Wechselwirkungen zwischen den Molekülen im Bulk und an der Oberfläche des Tropfens (rechts).

Anstieg der mittleren Übersättigung. Ist eine ausreichend hohe Übersättigung der Lösung erreicht, setzt schließlich die Kristallisation ein.

Die Bildungsenthalpien der beiden Polymorphe von L-Glutaminsäure sind vergleichbar [234]. Das metastabile α -Polymorph ist kinetisch bevorzugt und bildet sich aus der übersättigten Lösung in der Batch-Kristallisation zuerst. Die Abwesenheit der Kristallisation der metastabilen α -Form und seiner folgenden lösungsvermittelten Umwandlung in die stabile β -Form im levitierten Tropfen deutet daraufhin, dass die Kristallisationsbedingungen sich deutlich von denen in einer Kristallisationszelle oder einem Batch-Kristallisor unterscheiden. Einflussfaktoren könnten die mikroskopischen thermodynamischen Wege und Kinetiken der sich aufbauenden Übersättigung in einem levitierten Tropfen wie auch dessen Grenzflächenwechselwirkung mit der umgebenden Luft sein. Einen Einblick in die grundlegende Physik von Nukleation und dem Wachstum von Kristallen gibt die klassische Nukleationstheorie [73] (vgl. Kapitel 2.1.2). Sie beruht jedoch auf der Annahme, dass alle Eigenschaften selbst von subkritischen Keimen die gleichen wie in ihren Bulk-Kristallen sind und sich von ihnen nur in ihrem relativ großen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis unterscheiden. Die klassische Nukleationstheorie kann nicht verwendet werden, um unterschiedliche Kristallisationspfade zu beschreiben. Die ausschließliche und selektive Nukleation der β -Form von L-Glutaminsäure während der isothermen, behälterlosen Kristallisation aus einem levitierten Tropfen lässt sich mit ihr nicht erklären.

Der levitierte Tropfen ist ein thermodynamisch offenes System, bei dem Wassermoleküle von der Oberfläche in die Umgebung freigesetzt werden. Das akustische Feld des Ultraschall-Levitators verursacht Luftkonvektion, welche eine Durchmischung im flüssigen Tropfen induziert. Durch Konvektion und Diffusion erfolgt eine Homogenisierung des Analyten im Tropfen. Aufgrund der Lösungsmittelverdunstung an der Oberfläche wird sich dennoch ein leichter, radialer Konzentrationsgradient entlang des Tropfenradius ergeben. Die höchste Konzentration an L-Glutaminsäure liegt an der Luft-Tropfen-Grenzfläche vor, wo Lösungsmittelmoleküle das System verlassen, und nimmt zum Zentrum des Tropfens hin ab. Folglich wird die Nukleation am wahrscheinlichsten an der Oberfläche stattfinden, wie es schematisch in Abbildung 4.66 links gezeigt ist und auch in der Literatur für die Kristallisation von Calciumcarbonat im levitierten Tropfen berichtet wurde [176].

Die Moleküle im Pränukleationsstadium könnten an der Tropfengrenzfläche eine größere Bewegungsfreiheit haben als im Bulk, die durch ein Ungleichgewicht der Wechselwirkungskräfte an der Grenzfläche hervorgerufen wird (Abbildung 4.66, rechts). Dementsprechend wäre die Wahrscheinlichkeit, dass die L-Glutaminsäure-Moleküle lokal eine Konformation ähnlich zu der in der β -Form annehmen, an der Oberfläche größer als im zentrosymmetrischen Bulk. Die resultierende Reduktion der Nukleationsbarriere für die β -Phase könnte ausreichen, um zur direkten Bildung ausschließlich des thermodynamisch stabileren Polymorphs zu führen.

Möglich wäre auch die Bildung extrem kleiner Kristallite der α -Form, die dann analog der Kristallisation im Batch eine lösungsmittelvermittelte Umwandlung in die β -Modifikation durchlaufen. Röntgenbeugung an derartig winzigen Kristallen resultiert in breiten Streusignalen, die vom relativ starken, breiten Streusignal des Wassers nicht zu unterscheiden sein könnten. Die Bildung einer kleinen Menge der α -Form in der Lösung, bevor die ersten WAXS- und Raman-Signale detektiert wurden, zum Beispiel unterhalb der Nachweisgrenze dieser Techniken, wäre denkbar. Aufgrund der hohen und wachsenden Lösungsübersättigung sollte allerdings bei einer tatsächlichen Nukleation der α -Form die resultierende Triebkraft für dessen Kristallisation zu deren weiterem Wachstum führen. Das entsprechenden Signal des α -Polymorphs müsste in den WAXS- und Raman-Daten registriert werden, was aber in keinem der Experimente der Fall war. Des Weiteren ist die Transformation von der α -Modifikation in die β -Form ein langsamer Prozess, der bis zu mehreren Stunden benötigt [139, 140]. Dies zeigten auch die WAXS-Untersuchungen der Kristallisation im Batch-Kristallisator. Hier benötigte der gesamte Umwandlungsprozess etwa 70 Minuten (vgl. Tabelle 4.7 S. 145). Daher wäre die vollständige Umwandlung von der α -Form in die β -Form in der Zeitskala des Experiments physikalisch unwahrscheinlich.

Der Beginn der Kristallisation in einem schwebenden Tropfen tritt bei Übersättigungen ein, welche eine Größenordnung höher sind als die, die durch Abkühlung einer stehenden Lösung in einem geschlossenen Behälter erreicht werden können. Dies legt nahe, dass die Bildung einer neuen festen Phase in einem typischen Batch-Kristallisator tatsächlich ein vorwiegend heterogener Prozess ist, bei dem Behälterwände, Schläuche und Rührflügel als Nukleationszentren dienen. Durch deren Fehlen bei Verwendung eines akustischen Levitators als Probenhalter wird eine sehr hohe Übersättigung erreicht. Diese könnte dazu führen, dass das System so im Ungleichgewicht ist, dass die höhere Aktivierungsenergie für die direkte Kristallisation der thermodynamisch stabileren Modifikation aufgebracht wird. Bei Ausschluss von Spuren Mengen von umgebenden Staubpartikeln und Verunreinigungen des Wassers oder des gelösten Stoffes, weist die im Tropfen enthaltene Lösung keinen Kontakt zu einem Fremdkörper auf. Daher kann davon ausgegangen werden, dass während der behälterlosen Kristallisation die homogene Komponente die Schlüsselrolle im Nukleationsprozess spielt.

Zusammenfassung

Die Kristallisation von L-Glutaminsäure aus der wässrigen Lösung wurde im Batch-Kristallisator wie auch im akustischen Feld eines Ultraschall-Levitators schwebenden

Tropfen untersucht.

In-situ-WAXS-Messungen zeigten bei der Batch-Kristallisation zunächst die Kristallisation der metastabilen α -Form der L-Glutaminsäure, welche sich anschließend in die thermodynamisch stabile β -Form umwandelte. Bei Zugabe des Additivs Glycin in unterschiedlichen Konzentrationen verlängerte sich die Zeit bis zum Einsetzen der Kristallisation um wenige Minuten. Die Zeitdauer der Umwandlung der α -Form in das β -Polymorph erhöhte sich um bis zu zwanzig Minuten. Jedoch setzte die Umwandlung deutlich beschleunigt ein, so dass die Gesamtdauer des Kristallisationsprozesses sich um bis zu 25 Minuten verkürzte. Alle Prozesse der Kristallisationsdauer sind gegenüber Literaturdaten verkürzt. Dies wird auf den abweichenden Versuchsaufbau zurückgeführt, der deutlich mehr heterogene Nukleationszentren aufweist.

Die kontaktlose Kristallisation von L-Glutaminsäure aus der Lösung im levitierten Tropfen wurde simultan mit *In-situ*-WAXS und Raman-Spektroskopie sowie einer Technik zur Volumenbestimmung des Tropfens untersucht. Anders als in einem typischen Batch-Kristallisor nukleierte die stabilere β -Form als erstes und einziges Polymorph aus dem Tropfen. Der Kristallisationsprozess erfolgte hier nicht nach der Ostwaldschen Stufenregel zunächst über die Nukleation des metastabilen Polymorphs mit einer anschließenden Phasenumwandlung. Die Lösungskonzentration im Tropfen während des Kristallisationsexperiments wurde bestimmt. Bei Einsetzen der Kristallisation liegt eine deutlich höhere Übersättigung der Lösung vor als sie in der Batch-Kristallisation erreicht werden kann. Ermöglicht werden könnte die direkte Kristallisation des β -Polymorphs über eine größere Bewegungsfreiheit der Moleküle an der Grenzfläche zwischen Tropfen und umgebender Luft als im Bulk und lokale Vorbildung der β -Form im Pränukleationsstadium. Ebenfalls denkbar wäre ein so starkes Ungleichgewicht im Tropfen durch die hohe Übersättigung, so dass die höhere Aktivierungsenergie für die Bildung der thermodynamisch stabileren Form aufgebracht wird. Anders als bei der Batch-Kristallisation wird der Kristallisationsprozess vermutlich durch homogene Nukleation bestimmt.

Verschiedene experimentelle Techniken und Strategien können also eine Methode der Selektion von Polymorphen aus der reinen Lösung bieten, welche zur Kristallisation eines bestimmten Polymorphs bzw. in diesem Fall sogar zur direkten Kristallisation des stabilen Polymorphs führt.

4.2.3 Kristallisationsprozess von ROY

Die Substanz mit der Kurzbezeichnung ROY (5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophencarbonitril, s. Abbildung 4.67) ist derzeit die Substanz mit den meisten entdeckten Polymorphen. Insbesondere aus der Lösung kristallisieren mehrere der bisher bekannten zehn Polymorphe konkurrierend zueinander und eine gezielte Kristallisation einzelner Polymorphe aus der Lösung stellt eine Herausforderung dar. Im folgenden Abschnitt soll die Kristallisation der Substanz ROY aus der Lösung im levitierten Tropfen im Ultraschall-Levitator untersucht werden. Dabei wird der Einfluss des gewählten Lösungsmittels auf den Kristallisationsprozess ab S. 159 betrachtet und die beobachteten Kristallisationswege diskutiert (S. 164). Der Abschnitt schließt mit einer Zusammenfassung (S. 170).

Kristallisation aus der Lösung im Ultraschall-Levitator

Aus der Lösung in organischen Lösungsmitteln kristallisieren ohne das Einbringen von Impfkristallen üblicherweise verschiedene Polymorphe von ROY und es werden stets Mischungen mehrerer kristalliner Formen erhalten. Hier soll nun die Kristallisation im Ultraschall-Levitator als Probenhalter betrachtet werden, der eine Kristallisation aus der Lösung im schwebenden Tropfen ohne den Einfluss von Behälterwänden ermöglicht. Die Anwendung von levitierten Tropfen als kontaktlose Probenumgebung eliminiert bevorzugte Kristallisation auf festen Oberflächen und oberflächeninduzierte simultane Bildung mehrerer Polymorphe. Somit können Oberflächeneffekte von Lösungsmittelleffekten separiert werden.

Der Kristallisationsprozess von ROY wurde ausgehend von Lösungen in den organischen Lösungsmitteln Aceton, Acetonitril, Benzonitril, Dichlormethan, Ethylacetat, Methanol und 1-Propanol untersucht (vgl. Abschnitt 3.1.3, S. 32). Die Konzentration lag deutlich unterhalb der Sättigungskonzentration, um das Vorhandensein kristalliner Keime ausschließen zu können. In einem typischen Experiment wurde ein Tropfen einer Lösung bei Raumtemperatur in den akustischen Levitator injiziert. Durch die darauffolgende Verdunstung des Lösungsmittels nahm die Konzentration des Analyten stetig zu bis schließlich die Kristallisation einsetzte. Die simultane Anwendung von Weitwinkelröntgenstreuung (WAXS) und Raman-Spektroskopie mit hoher Zeitauflösung ermöglichte die *In-situ*-Charakterisierung und eindeutige Zuordnung aller Stadien, die während des Verlaufes des Kristallisationsexperiments im akustischen Levitator gebildet wurden. Dabei wurde die relative Luftfeuchte wie auch die Temperatur über einen säulenartigen Stickstoffgasstrom um Reflektor und Tropfen konstant gehalten (s. Kapitel 3.2.1, S. 40). Der vollständige Kristallisationsprozess konnte *in situ* aufgeklärt werden, ausgehend von der Verdunstung des Lösungsmittels über transiente metastabile Phasen bis hin zu Phasenumwandlungen in kinetisch oder thermodynamisch stabile kristalline Formen.

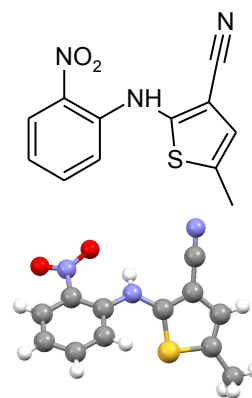


Abbildung 4.67: Struktur von ROY (5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophencarbonitril) und molekulare Konformation im Polymorph R.

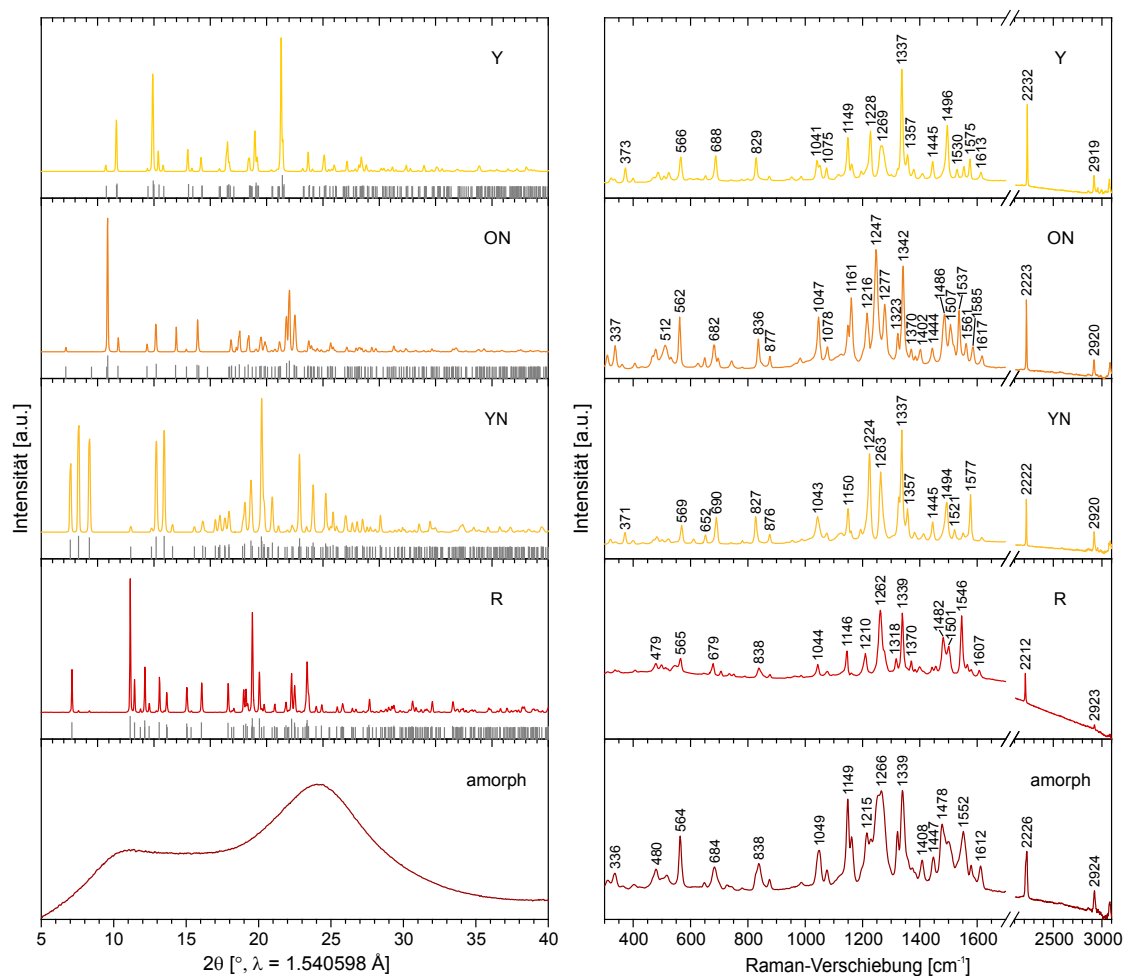


Abbildung 4.68: Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) der ROY-Polymorphe, die durch Kristallisation aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln in einem akustischen Levitator erhalten wurden. Die Röntgendiffraktogramme sind im Vergleich zu den entsprechenden Diffraktogrammen gezeigt, die aus Einkristalldaten der Cambridge Structural Database (graue Striche) für die Polymorphe Y (QAXMEH01), ON (QAXMEH), YN (QAXMEH04) und R (QAXMEH02) berechnet wurden. Raman-Spektren mit $\lambda = 785 \text{ nm}$, $I = 6.4 \text{ W/cm}^2$, $5 \times 5 \text{ s}$.

Typische Röntgendiffraktogramme und zugehörige Raman-Spektren der fünf Phasen von ROY, die unter diesen Versuchsbedingungen erhalten wurden, sind in Abbildung 4.68 dargestellt. Es konnten vier ROY-Polymorphe, Y (gelbe Prismen), ON (orange Nadeln), YN (gelbe Nadeln) oder R (rote Prismen), sowie eine amorphe Phase beobachtet werden. Die Spektren und die Diffraktogramme der reinen Komponenten wurden für die Identifizierung der transienten Phasen verwendet, die im Verlauf der Kristallisationsprozesse auftraten. Neben den Röntgendiffraktogrammen, die die Identifizierung der verschiedenen Kristallstrukturen ermöglichen, zeigen auch die Raman-Spektren deutli-

che Unterschiede zwischen den einzelnen ROY-Phasen. Die Ursache hierfür liegt in den verschiedenen molekularen Konformationen der einzelnen ROY-Moleküle und Unterschieden in den intra- und intermolekularen Wechselwirkungen in den Kristallstrukturen der Polymorphe. Das markanteste Raman-Signal, das zur Unterscheidung herangezogen werden kann, ist die Bande der Streckschwingung der Nitrilgruppe im Bereich von 2200-2240 cm^{-1} . Die Frequenz der Nitril-Streckschwingung eines aromatischen Nitrils hängt von der elektronischen Struktur des aromatischen Systems ab und wird durch benachbarte Substituenten beeinflusst. Im Fall von ROY verschiebt sich ihre Raman-Bande in Abhängigkeit vom Torsionswinkel zwischen dem Thiophen- und dem Nitrophenylring und den daraus resultierenden Abweichungen im Grad der π -Konjugation zwischen beiden Ringsystemen [14]. Das Raman-Signal der Nitril-Streckmode liegt bei 2231 cm^{-1} für das Y-Polymorph und bei 2223 cm^{-1} für die ON-Form; das YN-Polymorph zeigt sie bei 2222 cm^{-1} und das R-Polymorph bei 2212 cm^{-1} . Die amorphe Form zeigt ein breiteres Signal bei 2226 cm^{-1} mit einer Schulter bei etwa 2217 cm^{-1} . Des Weiteren weisen die Spektren charakteristische Raman-Banden insbesondere im Bereich von 1000 cm^{-1} bis 1700 cm^{-1} auf, welche zusammen betrachtet eine eindeutige Unterscheidung der verschiedenen Polymorphe ermöglichen. Die Banden der amorphen Form sind aufgrund der ungeordneten Moleküle im amorphen Zustand wesentlich breiter.

Einfluss des Lösungsmittels auf den Kristallisationsprozess

Abbildung 4.69 zeigt die WAXS- und Raman-Daten, die während einer Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Aceton zum Polymorph R aufgezeichnet wurden. Zu Beginn zeigen die Röntgendiffraktogramme ein breites amorphes Streusignal (0 min 48 s, Abbildung 4.69 links oben), während in den Raman-Spektren deutlich die Signale des Lösungsmittels Aceton erkennbar sind (0 min 11 s, Abbildung 4.69 rechts oben, vgl. Raman-Spektrum von Aceton, Abbildung A1 im Anhang, S. 183). Daraufgehend nehmen die Raman-Signale des Lösungsmittels im Verlauf der Verdunstung ab, während die Banden der festen Komponente zum Vorschein kommen (1 min 26 s). Eine amorphe Phase von ROY bildet sich in Anwesenheit des Lösungsmittels. Die vollständige Verdunstung des Lösungsmittels resultiert schließlich in einer reinen amorphen Phase (2 min 26 s). Die Röntgendiffraktogramme zeigen unterdessen das unspezifische breite Streusignal einer amorphen Phase (2 min 56 s bis 6 min 9 s). In allen Wiederholungsexperimenten, die zum Polymorph R führten, war die amorphe Phase für mehrere Minuten stabil, jedoch nicht länger als 20 Minuten. Sobald die Kristallisation eingesetzt hat, weisen Raman-Spektrum und Röntgendiffraktogramm Signale der kristallinen Modifikation YN auf (6 min 25 s). Die reine YN-Modifikation lässt sich für bis zu 30 Sekunden ohne Beiträge von anderen ROY-Phasen detektieren. Das darauffolgende Raman-Spektrum und Röntgendiffraktogramm zeigen beide zusätzliche Signale der Form R (6 min 41 s). Im Verlauf der weiteren Kristallisation nimmt die Intensität der Signale der Form R im Vergleich zu den Signalen der YN-Modifikation zu, bis schließlich keine Änderungen mehr feststellbar sind (7 min 33 s). Polymorph R ist das Hauptprodukt mit einem kleinen Anteil an YN. Das Polymorph YN kristallisierte stets zuerst. Die Kristallisation aus dem amorphen Präkursor bis zum kristallinen Endprodukt benötigte zwischen wenigen Sekunden bis zu

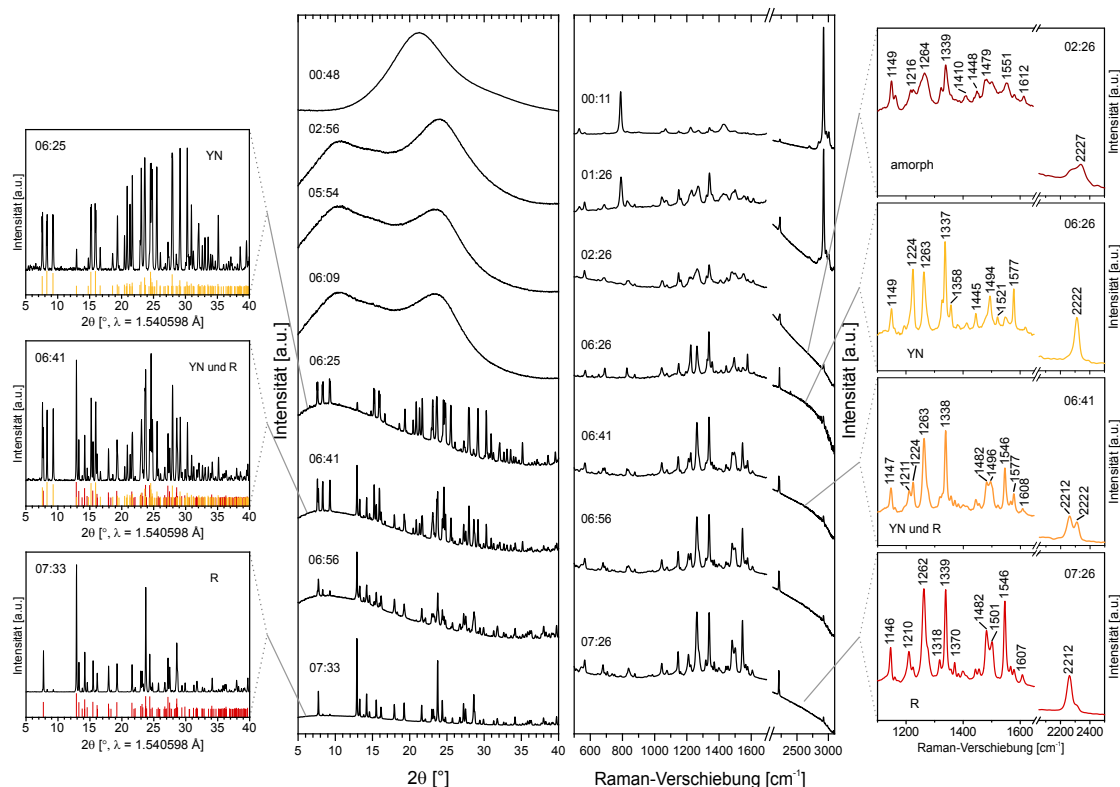


Abbildung 4.69: Simultan aufgezeichnete *In-situ*-Röntgendiffraktogramme (mitte links) und Raman-Spektren (mitte rechts) der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Aceton im Ultraschall-Levitator als Probenhalter. Die Zeit ist in Form von Minuten:Sekunden angegeben. Ausgewählte Diffraktogramme sind in den Vergrößerungen (links) im Vergleich zu den entsprechenden Diffraktogrammen gezeigt, die aus Einkristalldaten der Cambridge Structural Database (farbige Striche) für die Polymorphe YN (QAXMEH04) und R (QAXMEH02) berechnet wurden. Einzelne Raman-Spektren sind in Vergrößerung mit charakteristischen Banden der jeweiligen Polymorphe dargestellt (rechts). Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$, Raman-Spektren mit $\lambda = 785 \text{ nm}$, $I = 6.4 \text{ W/cm}^2$, $3 \times 3 \text{ s}$.

10 Minuten. Alle Kristallisationen, die zum Polymorph R führten, wiesen diesen Kristallisationsweg auf. Dieser konnte für Kristallisationen aus den Lösungsmitteln Aceton, Ethylacetat und Benzonitril registriert werden. Dabei ergab sich stets das Polymorph R mit Spuren der YN-Form.

Lösungen in Methanol in verschiedenen Konzentrationen ergaben stets die metastabile Form YN als reine Phase. Die in Abbildung 4.70 dargestellten *In-situ*-Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren zeigen zunächst die Signale des Lösungsmittels Methanol (vgl. auch Raman-Spektrum von Methanol in Abbildung A8 im Anhang, S. 184). In den Raman-Spektren ist deutlich die Abnahme der Lösungsmittelsignale im Verlauf der Verdunstung erkennbar, während daneben die Banden der amorphen Phase von ROY hervortreten. Die vollständige Verdunstung des Lösungsmittels benötigte im Schnitt meist etwa 8 Minuten abhängig von der Konzentration der Ausgangslösung

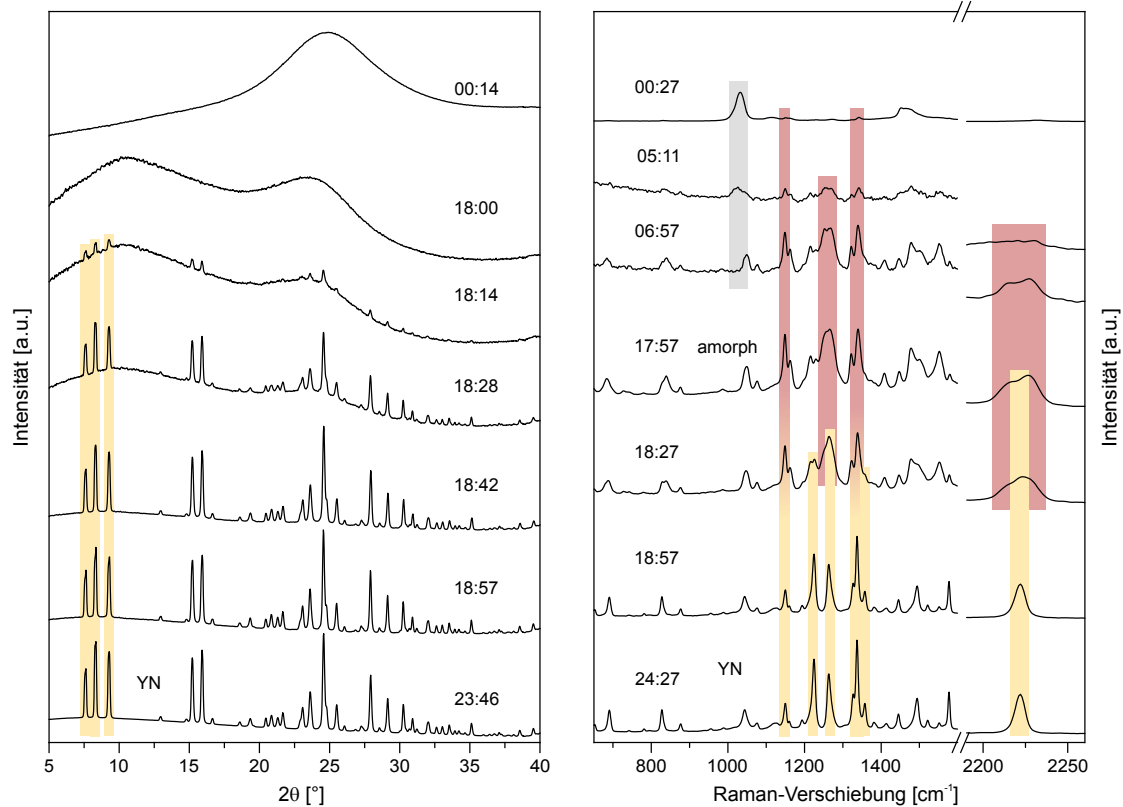


Abbildung 4.70: Simultan aufgezeichnete *In-situ*-Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Methanol in einem akustischen Levitator als Probenhalter. Die Zeit ist in Form von Minuten:Sekunden angegeben. Die Verdunstung des Lösungsmittels führt zur Bildung einer amorphen Phase, die im Anschluss zum YN-Polymorph kristallisiert. Die charakteristischen Reflexe bzw. Raman-Banden sind farbig hinterlegt: amorphe Phase - rotbraun, Form YN - gelb, Lösungsmittel - grau. Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$, Raman-Spektren mit $\lambda = 785\text{ nm}$, $I = 6.4\text{ W/cm}^2$, $5 \times 5\text{ s}$.

(Abbildung 4.70, rechts, 6 min 57 s). Die gebildete amorphe Phase ist im allgemeinen für etwa 10 Minuten stabil und kristallisiert im Anschluss innerhalb von etwa drei Minuten zum YN-Polymorph. Bei der in Abbildung 4.70 dargestellten Kristallisation sind nach 18 min 27 s leichte Verschiebungen in den charakteristischen Raman-Banden erkennbar, die den Beginn einer Phasenumwandlung anzeigen. Die Röntgendiffraktogramme weisen nach 18 min 14 s erste Reflexe der kristallinen YN-Phase auf. In den folgenden Raman-Spektren und Röntgendiffraktogrammen nehmen die Signale des YN-Polymorphs zu, während die Beiträge der amorphen Form stetig kleiner werden bis der Kristallisationsprozess nach etwa 19 Minuten abgeschlossen ist. Üblicherweise kristallisierte die reine amorphe Phase innerhalb von etwa 3 Minuten zur reinen YN Form. Der gesamte Kristallisationsprozess ausgehend von der Lösung bis zum kristallinen Endprodukt erforderte gewöhnlich um die 20 Minuten. Die Konzentration der Ausgangslösung zeigte keinen Einfluss auf das Ergebnis des Kristallisationsprozesses. Eine Konversion des YN-Polymorphs

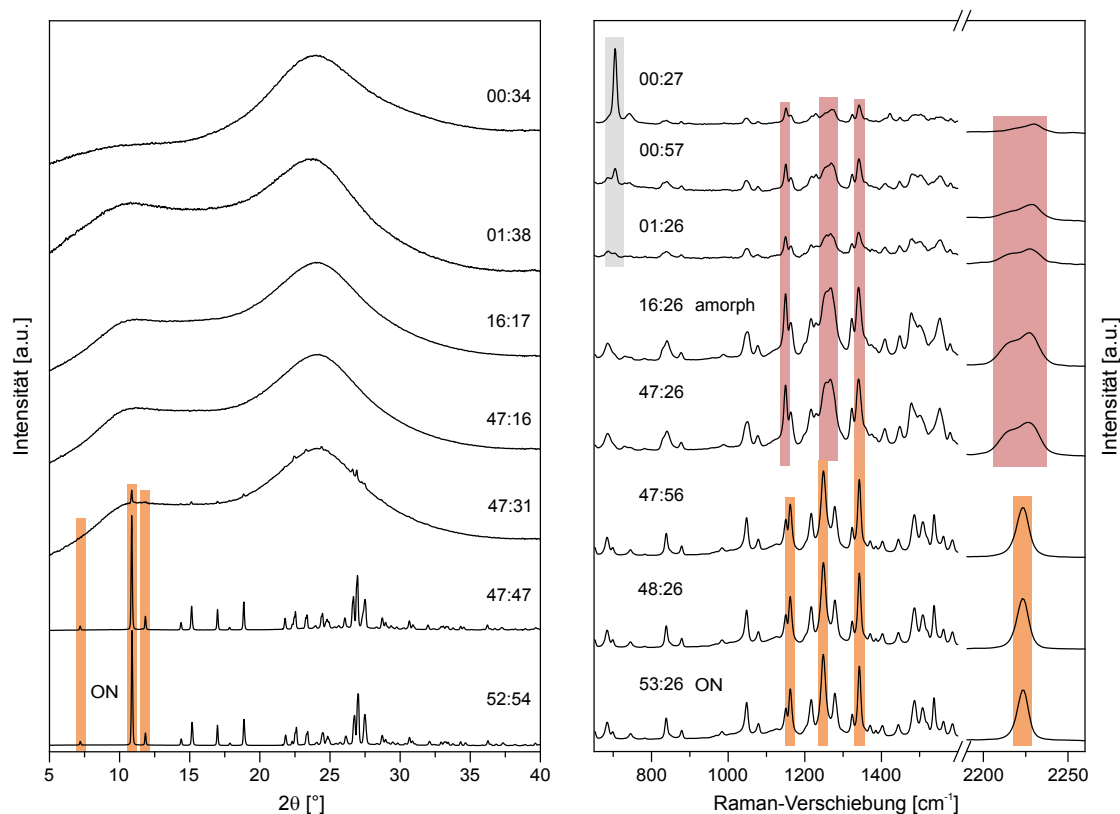


Abbildung 4.71: Simultan aufgezeichnete *In-situ*-Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Dichlormethan in einem akustischen Levitator als Probenhalter. Die Zeit ist in Form von Minuten:Sekunden angegeben. Die Verdunstung des Lösungsmittels führt zur Bildung einer amorphen Phase, die im Anschluss zum ON-Polymorph kristallisiert. Die charakteristischen Reflexe bzw. Raman-Banden sind farbig hinterlegt: amorphe Phase - rotbraun, Form ON - orange, Lösungsmittel - grau. Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\text{ \AA}$, Raman-Spektren mit $\lambda = 785\text{ nm}$, $I = 6.4\text{ W/cm}^2$, $5 \times 5\text{ s}$.

in die Form R, wie oben für die Kristallisation aus Aceton beschrieben, oder in ein anderes Polymorph konnte in keinem Fall beobachtet werden. Methanol ist das einzige untersuchte Lösungsmittel, aus dem die YN-Form als stabiles Endprodukt kristallisiert.

Ebenso wie die Kristallisationen der Polymorphe R und YN laufen auch die Kristallisationsprozesse der Modifikation ON immer zunächst über eine amorphe Phase als Intermediat ab. In Abbildung 4.71 sind als Beispiel die Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren einer Kristallisation aus einer Dichlormethan-Lösung gezeigt. Die amorphe Phase bildet sich während des Verdunstungsprozesses in Anwesenheit des noch verbliebenen Lösungsmittels aus. Ihre Banden dominieren die Raman-Spektren ab 1 min 26 s. Die letzten Lösungsmittelsignale sind nach 16 min 26 s verschwunden (vgl. auch Raman-Spektrum von Dichlormethan in Abbildung A5 im Anhang, S. 184). Die Röntgendiffraktogramme zeigen das breite Streusignal der amorphen Phase. Im Unterschied

zu den Kristallisationen von R und YN ist diese amorphe Form für bis zu mehrere Stunden stabil. Die Nukleation von ON beginnt spontan und wird gefolgt von einer schnellen Kristallisation des kompletten Probenvolumens innerhalb von weniger als einer Minute. In dem in Abbildung 4.71 wiedergegebenen Experiment zeigten sich 47 Minuten nach Beginn erste Reflexe auf dem amorphen Streusignal (47 min 31 s, Abbildung 4.71 links). Bereits das nächste Diffraktogramm 16 s später zeigt die Reflexe der reinen Phase ON ohne Beiträge von amorphen Phasen. Auch in den Raman-Spektren ist die Phasenumwandlung innerhalb von 30 s vom Spektrum der reinen amorphen Phase bei 47 min 26 s zum Spektrum des reinen Polymorphs ON nach 47 min 56 s zu sehen (s. Abbildung 4.71 rechts). Eine weitere Phasenumwandlung der Form ON konnte im Rahmen dieser Kristallisationsexperimente in keinem Fall beobachtet werden. Die Form ON kristallisierte aus Lösungen in Dichlormethan, Ethylacetat, Methanol und 1-Propanol.

Der Kristallisationsprozess des Polymorphs Y folgte zwei möglichen Kristallisationswegen. Im ersten Fall ist die Verdunstung des Lösungsmittels noch im Gange, wenn die Kristallisation der reinen Y-Form direkt aus dem Lösungsmittel auftritt. Die Lösungsmittelsignale verschwinden bis nur die Signale des Y-Polymorphs als kristallines Endprodukt detektierbar sind. Beim zweiten beobachteten Kristallisationsweg bildet sich wie bei den anderen bisher beschriebenen Kristallisationen von R, YN und ON ebenfalls eine amorphe Phase noch während der Verdunstung des Lösungsmittels aus. Die Kristallisation des Y-Polymorphs erfolgt dann aus einer Mischung von amorphem ROY und noch verbliebenem Lösungsmittel. Die gesamte Kristallisation des amorphen Präkursors zur Y-Modifikation benötigte weniger als eine Minute. Nachfolgend verschwinden die Signale des verbliebenen Lösungsmittels vollständig. Das Endprodukt besteht aus der reinen Y-Form.

Als Beispiel für die direkte Kristallisation der Form Y sind in Abbildung 4.72 die *In-situ*-Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren einer Kristallisation von ROY aus Acetonitril-Lösung dargestellt. Die Röntgendiffraktogramme zeigen zunächst den breiten Streuuntergrund der Lösung. Erste Reflexe sind nach 2 min 21 s erkennbar. Im folgenden Verlauf steigt ihre Intensität stetig an, während der Beitrag des Lösungsmittels abnimmt, bis nach etwa vier Minuten keine Änderungen mehr beobachtet werden können. Die simultan aufgezeichneten Raman-Spektren zeigen bis zu 2 min 28 s die intensiven Banden des Lösungsmittels (vgl. auch Raman-Spektrum von Acetonitril in Abbildung A2 im Anhang, S. 183). Das nächste Spektrum nach 2 min 58 s wird bereits von den Raman-Banden der Y-Form dominiert. Neben diesen sind noch die markantesten Lösungsmittelsignale wie z.B. die Schwingung der Nitril-Gruppe des Acetonitrils bei 2253 cm^{-1} erkennbar. Nach 3 min 28 s sind keine Signale des Lösungsmittels mehr im Raman-Spektrum auszumachen.

Beide Kristallisationswege zur Form Y weisen die Bildung der kristallinen Form stets noch in Anwesenheit des Lösungsmittels auf. Die Bildung einer reinen, lösungsmittelfreien amorphen Phase wie in den anderen Kristallisationsprozessen konnte bei keinem der Experimente beobachtet werden. Die Kristallisationsprozesse zur Phase Y sind im allgemeinen sehr schnell. Die Zeitdauer der gesamten Verdunstung des Lösungsmittels und des Kristallisationsprozesses hängt vom Dampfdruck des eingesetzten Lösungsmittels ab. Eine weitere Phasenumwandlung trat nicht auf. Beim Y-Polymorph handelt es

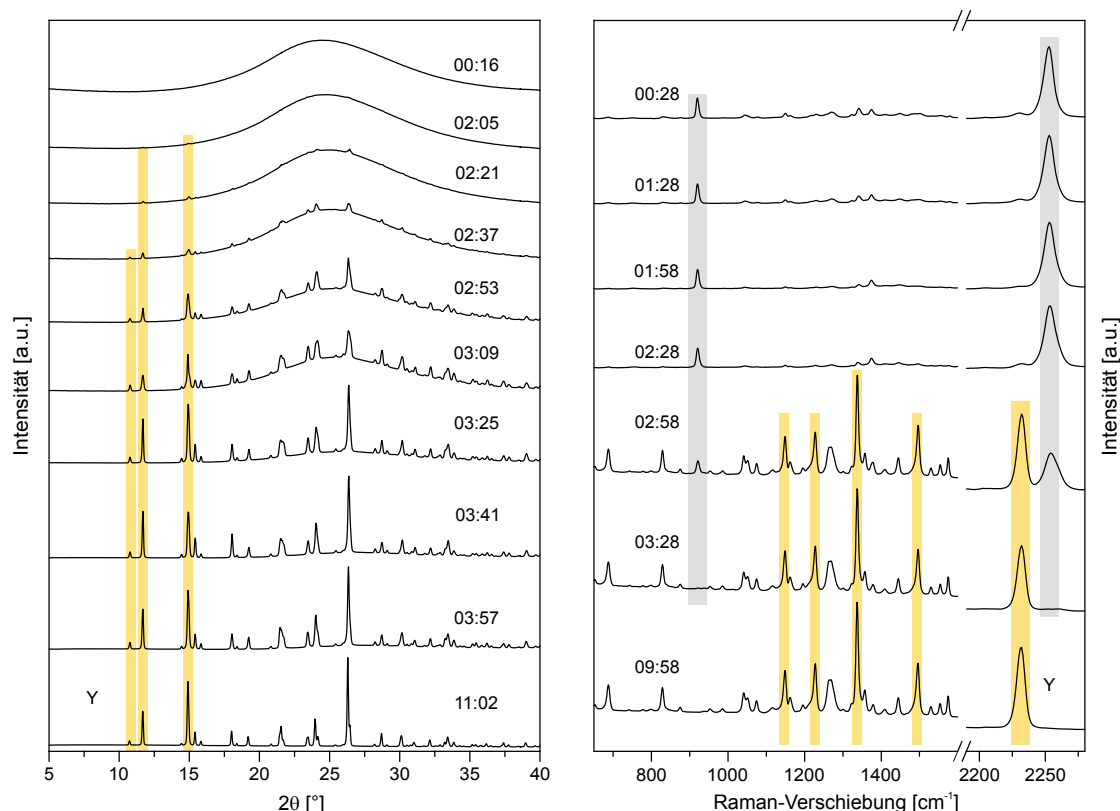


Abbildung 4.72: Simultan aufgezeichnete *In-situ*-Röntgendiffraktogramme (links) und Raman-Spektren (rechts) der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Acetonitril in einem akustischen Levitator als Probenhalter. Die Zeit ist in Form von Minuten:Sekunden angegeben. Hier kristallisiert direkt aus der Lösung das Polymorph Y. Die charakteristischen Reflexe bzw. Raman-Banden sind farbig hinterlegt: Form Y - gelb, Lösungsmittel - grau. Röntgendiffraktogramme mit 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$, Raman-Spektren mit $\lambda = 785\,\text{nm}$, $I = 6.4\,\text{W}/\text{cm}^2$, $5 \times 5\,\text{s}$.

sich um eine bei Raumtemperatur thermodynamisch stabile Form von ROY.

Die Ergebnisse aller Kristallisationsexperimente sind in Tabelle 4.8 zusammengefasst. Abbildung 4.73 fasst die beobachteten Kristallisationswege schematisch zusammen. Als Endprodukt wurde eines von vier ROY-Polymorphen, Y (gelbe Prismen), ON (orange Nadeln), YN (gelbe Nadeln) oder R (rote Prismen), erhalten. Eine amorphe Phase von ROY wurde als Zwischenstufe detektiert. Die Kristallisationsexperimente aus allen untersuchten Lösungsmitteln zeigen eine charakteristische Sequenz von Phasen für die Kristallisationsprozesse jedes Polymorphs.

Interpretation der beobachteten Kristallisationswege von ROY

Jedes der vier kristallinen Polymorphe wird über eine charakteristische Abfolge intermediärer Stufen erhalten, wie in Abbildung 4.73 schematisch dargestellt. Während Y über zwei mögliche Wege kristallisierte, folgte die Kristallisation der Polymorphe YN, R und

Tabelle 4.8: Kristalline Endprodukte der Kristallisation von ROY aus verschiedenen Lösungsmitteln. Die Polymorphe sind in der Reihenfolge ihrer Aufttrittshäufigkeit aufgeführt, begonnen mit dem vorherrschend auskristallisierten Polymorph.

Lösungsmittel	Konzentration [mmol/L]	auf tretende Polymorphe
Aceton	270	YN→R
	135	YN→R oder ON oder Y
	68	YN→R oder ON
	53	Y
Acetonitril	131	Y
	64	Y
Benzonitril	77	YN→R
Dichlormethan	502	ON oder Y
	251	Y oder ON
	123	ON oder Y
Ethylacetat	185	ON
	94	Y oder ON oder YN→R
	47	ON
Methanol	21	YN
	10	YN oder ON
	7	YN
1-Propanol	22	Y
	11	Y oder ON
	7	ON

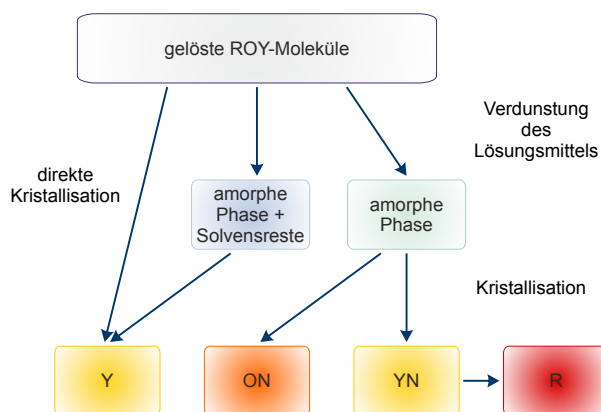


Abbildung 4.73: Schematische Zusammenfassung der Kristallisationswege von ROY aus Lösungen in verschiedenen organischen Lösungsmitteln in einem akustischen Levitator als Probenhalter.

ON immer der gleichen markanten Abfolge von metastabilen Phasen. Mit Ausnahme der Kristallisationen, bei denen Y direkt aus dem Lösungsmittel kristallisierte, erfolgten alle Kristallisationsexperimente über eine amorphe Phase als erstes intermediäres Stadium. Nach der vollständigen Verdunstung des Lösungsmittels, ersichtlich aus der Abwesenheit jeglicher Raman-Signale des Lösungsmittels in den *In-situ*-Raman-Spektren, verblieb ei-

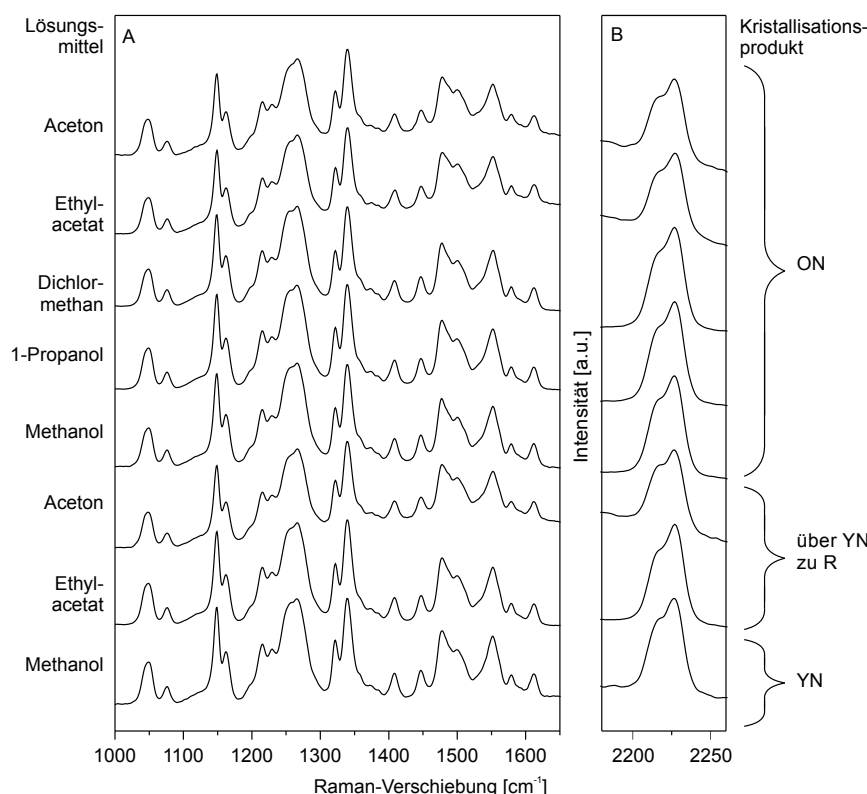


Abbildung 4.74: Raman-Spektren der lösungsmittelfreien amorphen Phase von ROY, gebildet aus Lösungen von ROY in den angegebenen Lösungsmitteln. Die Spektren sind im Bereich von 1000–1650 cm⁻¹ (**A**) und 2180–2260 cm⁻¹ (**B**) gezeigt. Die beiden spektralen Bereiche wurden für eine bessere Darstellbarkeit separat normiert, so dass sich unverhältnismäßige relative Intensitäten ergeben. Die amorphen Phasen wandeln sich zu verschiedenen kristallinen Modifikationen von ROY um, den Polymorphen ON, R über YN und YN. Raman-Spektren mit $\lambda = 785$ nm, $I = 6.4$ W/cm², 5×5 s.

ne lösungsmittelfreie amorphe Phase von ROY im Volumen des levitierten Tropfens. Diese reine amorphe Phase war für ein bestimmtes Zeitintervall stabil. Die amorphe Phase wies für alle untersuchten Kristallisationen, unabhängig vom Lösungsmittel und der Ausgangskonzentration, das gleiche Raman-Spektrum und amorphe Streubild in den Röntgendiffraktogrammen auf. Nach einer Induktionszeit erfolgte die Kristallisation aus diesem lösungsmittelfreien Präkursor zu den Polymorphen YN, R oder ON.

Nichtsdestotrotz scheint die Häufigkeit des Auftretens der vier beobachteten ROY-Polymorphe mit dem Lösungsmittel in Verbindung zu stehen, aus dem der amorphe Vorläufer gebildet wurde. Daher wurden die Raman-Spektren sorgfältig auf verbliebene Lösungsmittelbeiträge überprüft, welche die Bildung eines bestimmten Polymorphs über intermolekulare Wechselwirkungen und eine bevorzugte Orientierung begünstigen könnten. Die Spektren wurden mit Referenzspektren der reinen Lösungsmittel abgeglichen, es konnten jedoch keinerlei Signale der Lösungsmittel in den Spektren detektiert

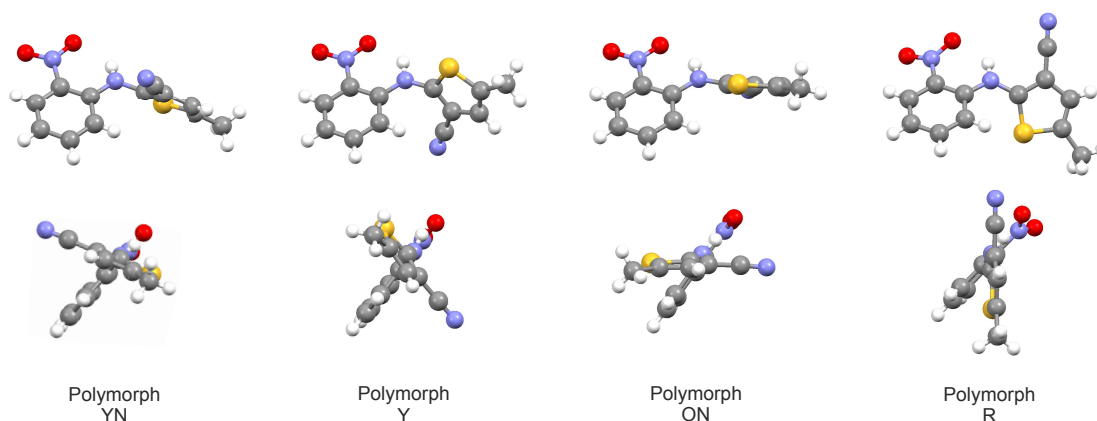


Abbildung 4.75: Konformation des ROY-Moleküls in der Kristallstruktur der Polymorphe YN (QAXMEH04), Y (QAXMEH01), ON (QAXMEH) und R (QAXMEH02) entnommen aus Einkristalldaten der Cambridge Structural Database, in der oberen Reihe die Frontalansicht, in der unteren Reihe die Seitenansicht des Moleküls.

werden. Es könnten jedoch noch wenige Lösungsmittelmoleküle unterhalb der Nachweisgrenze der Raman-Spektroskopie für dieses molekulare System vorhanden sein. Eine andere Erklärung für die verschiedenen Kristallisationswege aus dem amorphen Präkursor wäre die Existenz mehrerer amorpher Phasen, mit leicht unterschiedlicher Anordnung der ROY-Moleküle, die dann bevorzugt zu einem bestimmten Polymorph kristallisieren. Idealerweise sollte diese Polyamorphie in geringfügigen spektralen Verschiebungen oder einer Verbreiterung bestimmter Raman-Banden korrelierend zum daraus hervorgehenden Polymorph resultieren. Die Raman-Spektren der lösungsmittelfreien amorphen Phase, gebildet aus Lösungen von ROY in verschiedenen Lösungsmitteln, sind in Abbildung 4.74 für die zwei spektralen Regionen gezeigt, die die größten Unterschiede in den Raman-Spektren der ROY-Polymorphe aufweisen. Der amorphe Präkursor transformiert zu verschiedenen kristallinen Modifikationen von ROY, die Polymorphe ON, R über YN, und YN. Die Raman-Spektren weisen keine signifikanten Unterschiede auf, so dass sich hier kein Hinweis auf Polyamorphie finden lässt. Dennoch legt die Kristallisation bestimmter Polymorphe nur aus amorphen Präkursoren, die aus ausgewählten Lösungsmitteln entstanden sind, wie die Kristallisation von YN nur aus Präkursoren aus Methanol, Aceton, Benzonitril und Ethylacetat, aber nie aus anderen Lösungsmitteln, einen lenkenden Effekt des gewählten Lösungsmittels auf die Bildung der amorphen Phase nahe. Die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und ROY-Molekülen im Verlauf der Bildung der amorphen Phase könnte in einer bevorzugten Orientierung der Moleküle resultieren, was die Nukleationswahrscheinlichkeit einer bestimmten kristallinen Modifikation erhöhen könnte. Diese bevorzugte Orientierung der Moleküle und die Unterschiede in den intermolekularen Wechselwirkungen könnten so schwach ausgeprägt sein, dass es mit Raman-Spektroskopie nicht detektierbar ist.

Für alle Lösungsmittel, mit Ausnahme von Acetonitril, führten die Kristallisationsexperimente zu verschiedenen Modifikationen abhängig von der Konzentration der Aus-

gangslösung. Es kristallisierte aber trotzdem stets nur eine reine polymorphe Phase. Eine gleichzeitige Kristallisation oder eine unabhängige zeitgleiche Kristallisation mehrerer Polymorphe konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Die Bildung von Y scheint in Anwesenheit von verbliebenem Lösungsmittel bevorzugt zu sein, während die anderen Polymorphe aus einem amorphen Präkursor kristallisieren. In Lösung sind Konformere von ROY mit senkrecht zueinander angeordneten Nitrophenyl- und Thiophenring bevorzugt [14]. In der Form Y und auch in YN nimmt das Molekül ebenfalls eine gleichartige Konformation an, so dass ihre Bildung direkt aus der Lösung bevorzugt sein könnte (vgl. Abbildung 4.75). Zusätzlich haben sterische Aspekte der Lösungsmittel einen Einfluss auf die Kristallisation der Polymorphe.

Für die Bildung eines Kristallisationskeims müssen die Moleküle sich in Bezug zueinander anordnen, was durch verbleibende Lösungsmittelmoleküle beeinträchtigt/behindert werden könnte. Neben der Konformation muss daher die Anordnung der ROY-Moleküle in der Kristallstruktur und ihre koordinative Umgebung berücksichtigt werden.

Zur Untersuchung der koordinativen Umgebung jedes beobachteten Polymorphs wurde der Schwerpunkt der Moleküle berechnet und die Abstände zwischen diesen Schwerpunkten ermittelt. So kann der Molekül-Schwerpunkt in Bezug auf die Molekül-Schwerpunkte nächster Nachbarn betrachtet werden. Die Polymorphe zeigen deutliche Unterschiede in ihrer nächsten Umgebung wie in Abbildung 4.76 wiedergegeben ist. In der Kristallstruktur von Y sind die ROY-Moleküle mit einem Abstand von 5.83 \AA zwischen den Schwerpunkten der Moleküle angeordnet. Für die anderen Polymorphe mit Ausnahme von Polymorph R sind die nächsten Nachbarn deutlich näher (s. Abbildung 4.76). Daher könnte die Bildung anderer Polymorphe als Y in Anwesenheit von Lösungsmittel stärker durch Lösungsmittelmoleküle behindert sein. In Lösung sind molekulare Konformationen mit parallel orientierten Nitrophenyl- und Thiophenringen, wie im Polymorph R der Fall, nicht bevorzugt und ihre Kristallisation daher unwahrscheinlich.

Unter den Polymorphen von ROY, die aus der Lösung kristallisieren, weist nur die Y-Form in der Kristallstruktur schwache intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Nitrilgruppe eines ROY-Moleküls und der Aminogruppe eines benachbarten Moleküls auf. Diese intermolekularen Wechselwirkungen könnten die Bildung von Aggregaten aus ROY-Molekülen in Lösung induzieren, die zu einer bevorzugten Nukleation von Y führen, entweder direkt aus der Lösung oder aus einer Mischung der amorphen Phase und restlichem Lösungsmittel. Bei Raumtemperatur ist Y unter allen bisher bekannten Polymorphen von ROY die thermodynamisch stabile Form, wohinge-

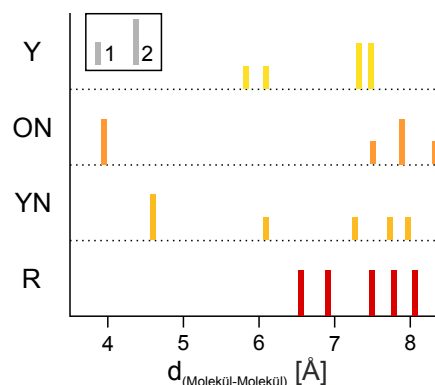


Abbildung 4.76: Abstände nächster Nachbarn eines ROY-Moleküls in den kristallinen Phasen der Polymorphe Y, ON, YN und R bis zu einem Abstand von 8.5 \AA . Ein kleiner Balken kennzeichnet ein Molekül in der abgebildeten Distanz, ein größerer Balken repräsentiert zwei andere Moleküle in der gleichen Distanz.

gen YN bezüglich der freien Energie der Polymorphe die am wenigsten stabile Form ist. Die Form R ist die Form mit der zweitgeringsten Stabilität. Die Form ON ist stabiler als YN und R und steht enantiotrop mit Y in Beziehung. Bei Raumtemperatur ist ON weniger stabil als Y, wird bei Temperaturen oberhalb von 70 °C jedoch die thermodynamisch stabilste Modifikation. Die Differenzen in der freien Enthalpie der Polymorphe sind relativ klein und liegen bei maximal 2 kJ mol^{-1} [14, 143]. Die direkte Kristallisation des Y-Polymorphs ohne das Auftreten von transienten, metastabilen Phasen scheint im Widerspruch zur Ostwaldschen Stufenregel zu stehen [45]. Da im Fall von ROY die Differenzen in der freien Energie der verschiedenen Polymorphe jedoch relativ klein sind, könnte die Regel hier nicht anwendbar sein.

Die Kristallisation von Y direkt aus dem Lösungsmittel wurde zwar für viele der verschiedenen Lösungsmittel beobachtet, jedoch lediglich in einer Minderheit der Fälle. Alle anderen Kristallisationsprozesse waren durch die Bildung eines lösungsmittelfreien amorphen Präkursors gekennzeichnet.

Zur Evaluierung des Lösungsmiteleinflusses auf das Ergebnis der ROY Kristallisation soll im folgenden von den Löslichkeitsparametern nach Hansen Gebrauch gemacht werden [229]. Diese Parameter beschreiben die Fähigkeit eines Stoffes molekulare Wechselwirkungen als nichtionische Flüssigkeit einzugehen mit drei Ausdrücken: der Dispersionskraftkomponente, der Kraftkomponente aus Wasserstoffbrückenbindungen sowie der polaren Kraftkomponente. Abbildung 4.77 visualisiert die drei Teillöslichkeitsparameter f_D , f_H und f_P , berechnet nach Formel 4.8 aus den Löslichkeitsparametern nach Hansen für die verwendeten Lösungsmittel (vgl. Abschnitt 4.2.1, S. 133).

Die ROY-Moleküle in den Polymorphen Y und YN nehmen nahezu die gleiche molekulare Konformation ein. Die Kristallisation dieser beiden Formen scheint in Lösungsmitteln bevorzugt zu sein, die entweder eine hohe Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen (Methanol) oder eine hohe Polarität aufweisen (Acetonitril) (s. Abbildung 4.77).

Die Form YN kristallisierte aus Methanol als Endprodukt, aus Aceton, Ethylacetat und Benzonitril als Zwischenstufe vor der Bildung von R. Dieser charakteristische Kristallisationsverlauf deutet auf einen Einfluss des Lösungsmittels auf die Bildung des amorphen Präkursors hin. Während der Ausbildung der amorphen Phase könnte die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und ROY-Molekülen zu einer bevorzugten Anordnung der ROY-Moleküle in der sich bildenden amorphen Phase führen. Eine derartige Vorordnung der Moleküle könnte die Kristallisation von YN erleichtern und stabilisieren. Methanol, ein starker Protonendonator, wird Wasserstoffbrückenbindungen zu den Protonenakzeptoren im ROY-Molekül, der Nitrogruppe sowie der Nitrilgruppe ausbilden. Möglicherweise ist in diesem Fall die Bildung von Y gehindert, da Y eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen Nitril- und Aminogruppe aufweist [14], die hier bereits durch das Lösungsmittelmolekül besetzt wäre. Des weiteren stellt das kleine Methanol-Molekül lediglich eine geringe sterische Behinderung dar, so dass sich YN trotz des geringeren Abstands der Molekülschwerpunkte in der Kristallstruktur ausbilden könnte.

Die Lösungsmittel, die die Form R ergaben, weisen gleichartige Wechselwirkungsfähigkeiten auf (s. Abbildung 4.77). Die Nukleation von YN vor der Transformation zu R ist

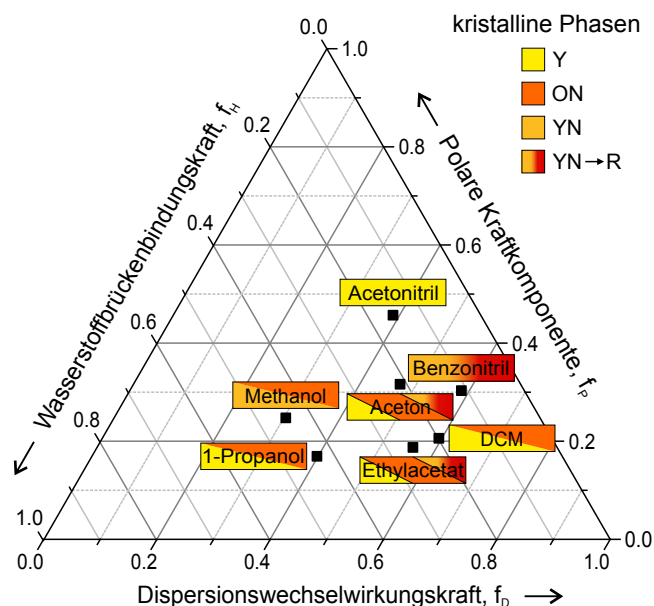


Abbildung 4.77: Teas-Plot der Löslichkeitsparameter nach Hansen für die verschiedenen organischen Lösungsmittel mit den entsprechenden Kristallisationsprodukten, die bei der Kristallisation von ROY aus dem jeweiligen Lösungsmittel erhalten wurden.

mit der Ostwaldschen Stufenregel konsistent [45], da YN die am wenigsten stabile kristalline Form von ROY ist, wohingegen R die zweitniedrigste Stabilität aufweist [14, 143]. Die stabile kleine Menge an YN im Endprodukt könnte auf *cross-nucleation* hindeuten (vgl. Kapitel 2.1). In diesem Fall wandelt sich das zuerst kristallisierende Polymorph nicht in eine andere Phase um, sondern eine weitere kristalline, schneller wachsende Phase nukleiert auf den wachsenden Keimen des ersten Polymorphs [50, 51, 235]. Bei 27 °C weist das Polymorph R eine geringfügig höhere Kristallwachstumsrate als die YN-Form auf [51]. Diese kleine Differenz könnte ausreichend sein, so dass das zweite, schneller wachsende Polymorph R auf den wachsenden Kristallen des initialen Polymorphes YN nukleiert und das begrenzte Probenvolumen im levitierten Tropfen aufgrund seiner höheren Wachstumsgeschwindigkeit verbraucht. Eine lösungsvermittelte polymorphe Phasenumwandlung kann ausgeschlossen werden, da die Raman-Daten beim Einsetzen der Kristallisation keine Signale von verbliebenem Lösungsmittel zeigen. Eine unabhängige Kristallisation der beiden Polymorphe ist unwahrscheinlich, weil die Kristallisation von R niemals vor der Kristallisation von YN beobachtet werden konnte.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Kristallisation eines spezifischen Polymorphes von ROY der Wechselwirkung zwischen nächsten Nachbarn und intermolekularen anziehenden Kräften zwischen Lösungsmittel und Analyt zugeschrieben werden kann.

Zusammenfassung

Die Kristallisation der polymorphreichen Substanz ROY wurde aus der Lösung unter Verwendung eines in einem Ultraschall-Feld schwebenden Tropfens als Probenumgebung untersucht. Die Kombination aus Röntgenbeugung und Raman-Spektroskopie mit einer hohen Zeitauflösung ermöglichte eine umfassende *In-situ*-Untersuchung der Kristallisationsprozesse. Ausgehend von Lösungen unterschiedlicher Konzentration in den orga-

nischen Lösungsmitteln Aceton, Acetonitril, Benzonitril, Dichlormethan, Ethylacetat, Methanol und 1-Propanol konnten insgesamt vier kristalline sowie eine amorphe Phase von ROY beobachtet werden. Die vier Polymorphe kristallisierten über ganz spezifische Kristallisationswege.

Die Kristallisation der Polymorphe R, YN und ON erfolgte stets zunächst über eine metastabile amorphe Phase, welche sich während der Verdunstung des Lösungsmittels ausbildete. Die reine, lösungsmittelfreie amorphe Phase wies eine unterschiedlich lange Lebensdauer auf. Bei der Kristallisation der R-Form bestand die amorphe Form für mehrere Minuten bis maximal 20 Minuten. Im Anschluss kristallisierte immer zuerst die metastabile YN-Form aus dem amorphen Präkursor, aus der sich dann das R-Polymorph bildete. Dieser Kristallisationsweg trat bei den Lösungsmitteln Aceton, Ethylacetat und Benzonitril auf. Aus Methanol als einzigem der untersuchten Lösungsmittel konnte die YN-Form als stabiles Endprodukt der Kristallisation ohne Umwandlung zur R-Form beobachtet werden. Hier war die amorphe Phase im Schnitt für zehn Minuten stabil und kristallisierte dann in etwa drei Minuten. Im Unterschied dazu war die amorphe Phase vor der Kristallisation der ON-Form bis zu mehreren Stunden stabil und kristallisierte darauf innerhalb weniger Sekunden vollständig. Die Y-Form kristallisierte direkt aus dem Lösungsmittel oder aus einer stets noch lösungsmittelhaltigen amorphen Phase. Diese Form trat bei den meisten untersuchten Lösungsmitteln sporadisch auf. Die drei Formen Y, ON und YN kristallisierten immer als reine Phase. Das Polymorph R wurde stets von einem kleinen Anteil der YN-Modifikation begleitet.

Zwar konnten für die Lösungsmittel bei mehreren Durchgängen verschiedene Polymorphe beobachtet werden, es kristallisierte jedoch immer nur ein reines Polymorph. Eine konkurrierende Kristallisation mehrerer Polymorphe, wie sonst üblicherweise für das ROY aus der Lösung beobachtet, konnte hier nicht festgestellt werden. Die kontaktlose Probenumgebung des levitierten Tropfens eliminiert die bevorzugte Kristallisation auf festen Oberflächen und eine oberflächeninduzierte simultane Bildung mehrerer Polymorphe.

Die Kristallisation eines spezifischen Polymorphs kann der Wechselwirkung zwischen nächsten Nachbarn und intermolekularen anziehenden Kräften zwischen Lösungsmittel und Analyt zugeschrieben werden. Die Kristallisation der Form Y aus den meisten Lösungsmitteln direkt aus der Lösung lässt sich vermutlich zum einen auf die sehr ähnliche Konformation des ROY-Moleküls im Polymorph Y zu derjenigen, die das Molekül in der Lösung annimmt, zurückführen. Zudem weisen die Molekül-Schwerpunkte in der Kristallstruktur einen relativ großen Abstand auf, so dass die Ausbildung von Aggregaten weniger durch Lösungsmittelmoleküle behindert wird als bei den anderen Polymorphen.

Die Y-Form ist die einzige kristalline Phase, in der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Molekülen vorliegen; diese könnten eine selbst-assoziiierende Wechselwirkung der ROY-Moleküle auch schon in der Lösungsphase hervorrufen. Die anderen drei Polymorphe YN, R und ON kristallisierten aus einer lösungsmittelfreien amorphen Phase. Dabei konnten für die Lösungsmittel nur bestimmte Polymorphe beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel- und ROY-Molekülen sowie der ROY-Moleküle untereinander während der Ausbildung der amor-

phen Phase eine Vorordnung der Moleküle in der amorphen Phase zur Folge hat. Diese führt dann zur bevorzugten Kristallisation bestimmter Polymorphe aus dem amorphen Vorläufer. Besonders auffällig ist die bevorzugte Kristallisation der Form YN aus Methanol-Lösung als stabile Endphase, während diese Form aus anderen Lösungsmitteln stets als transiente Phase vor der Kristallisation der Form R auftrat. Hier wechselwirkt das Lösungsmittel wahrscheinlich in stabilisierender Weise mit dem ROY-Molekül bei gleichzeitig nur geringer sterischer Behinderung durch das kleine Methanol-Molekül.

Die Kombination des Ultraschall-Levitators mit WAXS und Raman-Spektroskopie erlaubte eine eingehende Untersuchung der Kristallisationsprozesse von ROY aus der Lösung. Alle auftretenden Phasen konnten *in situ* identifiziert und charakterisiert werden, sowohl kristalline wie auch amorphe Phasen und ebenso die Lösung.

4.3 Vergleichende Betrachtungen und Fazit

Unabhängig von den gewählten Probengeometrien, ob bei der Kristallisation aus dem amorphen Präkursor oder aus der Lösung, zeichnet sich ein genereller Trend ab. Bei allen Kristallisationen der glasbildenden Substanzen Nifedipin, Felodipin, Quinaldin und ROY erfolgt die Kristallisation aus einer amorphen Phase. Felodipin und Quinaldin kristallisieren aus der unterkühlten Flüssigkeit. Im Fall von Nifedipin und Felodipin erfolgt die Kristallisation aus einer amorphen Phase, die durch Verdunstung eines Lösungsmittels gebildet wurde. Auch bei den Kristallisationsprozessen von Nifedipin und ROY aus der Lösung im levitierten Tropfen erfolgt zunächst bei Verdunstung des Lösungsmittels die Bildung einer amorphen Phase, zum Teil lösungsmittelfrei, zum Teil noch mit Lösungsmittelresten. Die amorphe Phase dient dann als Präkursor für die Bildung kristalliner Phasen, wobei sowohl metastabile wie auch thermodynamisch stabile kristalline Phasen gebildet wurden.

Für die Substanz **Felodipin** trat ausschließlich das thermodynamisch stabile Polymorph I auf, sowohl aus der unterkühlten Flüssigkeit wie auch aus der amorphen Phase gebildet aus einer Lösung. Dahingegen konnte für die strukturell eng verwandte Substanz **Nifedipin** die Kristallisation der bereits in der Literatur beschriebenen thermodynamisch stabilen α -Form und des transienten, metastabilen β -Polymorphs aus dem amorphen Präkursor beobachtet werden. Daneben kristallisierte aus der amorphen Phase auch eine bisher in der Literatur nicht beschriebene kristalline Form des Nifedipins. Die Kristallisation der als (1:2)-Nifedipin-Wasser-Solvatomorph identifizierten Phase erfolgte sowohl aus den amorphen Filmen wie auch aus Nifedipin-Lösungen im schwebenden Tropfen im Ultraschall-Levitator. Das Wasser stammt aus der Umgebungsluft, wobei eine höhere Luftfeuchtigkeit die Hydrat-Bildung im Ultraschall-Levitator fördert. Das Hydrat konnte gezielt kristallisiert und charakterisiert werden. Das metastabile Solvatomorph wandelt sich bei Raumtemperatur in 15 Stunden in α -Nifedipin um und zerfällt unter Temperatureinwirkung bei 62 °C–64 °C. Das Hydrat wird vermutlich durch die Adsorption von Lösungsmittelmolekülen an der Kristalloberfläche stabilisiert, da stets an den Kristallen noch Lösungsmittelreste nachgewiesen werden konnten. Die anderen beiden Phasen von Nifedipin wurden dagegen immer rein erhalten.

Von **ROY** konnten vier der zehn in der Literatur beschriebenen Polymorphe aus dem amorphen Präkursor erhalten werden: die metastabilen Polymorphe ON (orange Nadeln), YN (gelbe Nadeln) und R (rote Prismen) sowie die bei Raumtemperatur thermodynamisch stabile Y-Form (gelbe Prismen). Die Polymorphe waren alle stabil und bei der initial kristallisierten Phase handelte es sich überwiegend auch um das jeweilige Endprodukt. Die Form R kristallisierte nicht direkt aus der amorphen Vorläuferphase, sondern über das in diesem Fall transiente YN-Polymorph.

Das im Vergleich zu den drei anderen Molekülen einfache, starre **Quinaldin**-Molekül mit wenig Wechselwirkungsmöglichkeiten weist zwei kristalline Phasen auf, die bisher nicht in der Literatur beschrieben sind. Die unterkühlte Flüssigkeit QN1 dient als Präkursor für die Bildung sowohl einer metastabilen wie auch der vermutlich thermodynamisch stabilen kristallinen Form. Aus der amorphen, unterkühlten Flüssigkeit QN1 als Präkursorphase mit einer Glasübergangsstufe bei 183 K kristallisierte bei 200 K–220 K

exotherm eine metastabile Phase QN2. Diese erfuhr bei 210 K-230 K einen endothermen Phasenübergang in eine zweite, vermutlich thermodynamisch stabile, kristalline Phase QN3. Beide Phasenübergänge konnten zeitaufgelöst verfolgt werden, erfolgen diffusionskontrolliert und sind monotrop. Bei bestimmten Probengeometrien trat die metastabile Phase nicht auf und das thermodynamisch stabile zweite Polymorph QN3 kristallisierte direkt aus der unterkühlten Flüssigkeit. Quinaldin ist insofern besonders als dass auch die beiden kristallinen Phasen noch dielektrische Aktivität aufweisen. Anders als bei Nifedipin und Felodipin, deren molekulare Dynamiken in der unterkühlten Flüssigkeit ebenfalls untersucht wurden, sind somit beim Quinaldin in der kristallinen Phase noch kooperative molekulare Dynamiken vorhanden. Die Kristallstruktur der thermodynamisch stabileren Phase QN3 konnte gelöst werden. Eine minimale Verschiebung der delokalisierten π -Ringsysteme parallel angeordneter Quinaldin-Moleküle gegeneinander könnte die Ursache der molekularen Dynamik im Kristall sein und beim Quinaldin wahrscheinlich plastische Kristalle vorliegen.

Die amorphe Phase kann also als Präkursor für die Bildung metastabiler aber auch thermodynamisch stabiler kristalliner Phasen dienen. Dabei weist das Kristallisationsverhalten zum einen substanzspezifische Unterschiede auf, ist aber auch von der Proben-geometrie und -geometrie sowie den Umgebungsbedingungen abhängig. Es lassen sich jedoch übergeordnete Prinzipien identifizieren. Bei den Kristallisationsanordnungen, bei denen zur Herstellung der amorphen Präkursor-Phase von einer Lösung ausgegangen wurde, wie bei ROY, Nifedipin oder Felodipin, zeigt sich eine steuernde Wirkung des Lösungsmittels auf die Kristallisation der jeweiligen Substanz.

Aus Lösungen von **ROY** in verschiedenen organischen Lösungsmitteln kristallisierten im levitierten Tropfen die genannten vier Polymorphe über spezifische Kristallisationswege in Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel. Während der Verdunstung des Lösungsmittels bildete sich zunächst eine metastabile amorphe Phase, deren Lebensdauer dabei im Zusammenhang mit der daraus kristallisierenden Phase stand. Aus der reinen Vorläuferphase kristallisierten die Polymorphe ON, YN und R. Die Y-Form kristallisierte direkt aus dem Lösungsmittel oder aus einer stets noch lösungsmittelhaltigen amorphen Phase. In Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel traten bestimmte Polymorphe bevorzugt auf. Einige Kristallisationswege konnten nur für einzelne Lösungsmittel beobachtet werden. Mit Ausnahme des Polymorphs R, das stets über die YN Form kristallisiert, handelte es sich bei der initial kristallisierenden Phase auch um das jeweilige Endprodukt. Die Kristallisation eines spezifischen Polymorphs kann der Wechselwirkung zwischen nächsten Nachbarn und intermolekularen anziehenden Kräften zwischen den ROY-Molekülen selbst sowie zwischen Lösungsmittel- und ROY-Molekülen zugeschrieben werden. Die intermolekularen Wechselwirkungen während der Ausbildung der amorphen Phase scheinen eine Vorordnung der Moleküle in der amorphen Phase zur Folge zu haben, so dass eine bevorzugte Kristallisation bestimmter Polymorphe zu beobachten ist.

Auch bei der Kristallisation von **Nifedipin** aus Lösung im levitierten Tropfen bildete sich in allen Fällen während der Verdunstung des Lösungsmittels zunächst das amorphe g-Nifedipin. Aus dieser Vorläuferphase kristallisierten in Abhängigkeit vom eingesetzten

Lösungsmittel unterschiedliche initiale, metastabile Phasen, die anschließend in die thermodynamisch stabile α -Form übergangen. Lösungsmittel, die Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, fördern eine Kristallisation über das β -Polymorph. Bei Verwendung von Lösungsmitteln, die keine große Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen aufweisen, kristallisierte direkt das stabile α -Polymorph aus der amorphen Phase. Daneben trat bei einigen polaren Lösungsmitteln das Nifedipin-Hydrat auf, als Intermediat, als beständige Phase neben dem α -Nifedipin oder als reine Phase aus Ethylacetat. Wird eine Lösung von Nifedipin in verschiedenen organischen Lösungsmitteln zur Herstellung dünner amorpher Nifedipin-Filme auf Glasoberflächen eingesetzt, zeigen diese ebenso einen lösungsmittelabhängigen Kristallisationsweg. Die Kristallisation erfolgte wie im levitierten Tropfen zum Teil ebenfalls direkt, meistens aber über verschiedene transiente, metastabile Phasen zur thermodynamisch stabilen α -Modifikation. Die zur Herstellung der amorphen Nifedipin-Filme eingesetzten verschiedenen organischen Lösungsmittel steuern dabei den Kristallisationsverlauf.

Das Lösungsmittel ordnet selektiv die zuerst aus der amorphen Ausgangsphase gebildete kristalline Nifedipin-Form vor, so traten als erste kristalline Phase direkt α -Nifedipin, das metastabile β -Nifedipin oder das Nifedipin-Hydrat(1:2) auf. Insbesondere das Hydrat kristallisierte nur aus bestimmten Lösungsmitteln bevorzugt, wobei das Lösungsmittel noch an den Kristallen nachgewiesen werden konnte. Das Hydrat wird vermutlich durch die Adsorption von Lösungsmittelmolekülen an der Kristalloberfläche stabilisiert. Ethylacetat als Lösungsmittel scheint eine stark stabilisierende intermolekulare Wechselwirkung mit dem Nifedipin-Hydrat einzugehen und begünstigt dessen Kristallisation in besonderem Maße. Intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel- und Nifedipin-Molekülen wie auch der Nifedipin-Moleküle untereinander während der Verdunstung und der Ausbildung der amorphen Phase könnten zu einer Selbstassoziation und Vorordnung der Moleküle im frisch gebildeten amorphen Zustand führen. Eine favorisierte Anordnung und Konformation der Nifedipin-Moleküle in der amorphen Phase könnte dann die bevorzugte Kristallisation eines spezifischen Polymorphs bzw. einer kristallinen Phase zur Folge haben.

Eine derartig vorgeordnete amorphe Phase könnte auch die Ursache für den beobachteten sehr schnellen Kristallisationsprozess der amorphen Filme von **Nifedipin** und **Felodipin** sein, die durch Verdunstung aus Lösungen in verschiedenen organischen Lösungsmitteln hergestellt wurden. Dieser trat sowohl über wie auch unterhalb des Glasübergangs der reinen Substanzen auf. Die Kristallisationsgeschwindigkeiten der Nifedipin-Filme lagen bei 30-60 °C im Bereich von 10^{-6} - 10^{-5} m s^{-1} , die der Felodipin-Filme bei 10^{-7} - 10^{-6} m s^{-1} im Temperaturbereich von 10-90 °C. Das schnellere Kristallisationsverhalten von Nifedipin gegenüber Felodipin spiegelt das normale Verhalten der beiden Substanzen wieder, auch für die Kristallisation aus der unterkühlten Flüssigkeit weist Nifedipin die höhere Kristallwachstumsgeschwindigkeit auf. Ihre Kristallwachstumsraten aus dem amorphen Film sind bis zu vier Größenordnungen höher als die der diffusionskontrollierten Kristallisation aus der amorphen, unterkühlten Flüssigkeit. Verglichen mit den in der Literatur beschriebenen diffusionslosen Moden der GC-Mode im Bulk und dem schnellen Wachstum auf der Oberfläche der unterkühlten Flüssigkeit ist die Kris-

tallisation aus den Filmen um bis zu drei Größenordnungen schneller. Nifedipin und Felodipin kristallisieren aus den über eine Lösung hergestellten Filmen mit einer stark diffusionslosen Charakteristik.

Die Kristallwachstumsraten aus den Filmen weisen verglichen mit denen aus der unterkühlten Flüssigkeit eine deutlich schwächer ausgeprägte Temperaturabhängigkeit auf, daher nähern sich die Kristallwachstumsraten bei höheren Temperaturen an. Beim Nifedipin zeigt sich nur eine sehr geringe Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur, das zur Herstellung des Films eingesetzte Lösungsmittel beeinflusst die Kristallisationsgeschwindigkeit dabei kaum. Die ermittelten Kristallwachstumsraten weisen eine recht hohe Standardabweichung auf, die durch die konkurrierende Kristallisation mehrerer kristalliner Formen verursacht wird. Diese Varianz könnte den Einfluss der Temperatur auf die Kristallisationsgeschwindigkeit eines Polymorphs verdecken. Die Felodipin-Filme, bei denen nur die Kristallisation der thermodynamisch stabilen Form beobachtet werden konnte, zeigen nämlich eine ausgeprägtere Temperaturabhängigkeit. Die Kristallwachstumsgeschwindigkeit steigt mit zunehmender Temperatur und weist ein Maximum knapp oberhalb des Glasübergangs auf, mit weiter steigender Temperatur nimmt die Geschwindigkeit wieder ab. Beim Felodipin tritt die Temperaturabhängigkeit somit deutlicher hervor, da hier nur ein Polymorph auskristallisiert und nicht wie beim Nifedipin mehrere kristalline Formen mit vermutlich unterschiedlichen spezifischen Wachstumsgeschwindigkeiten.

Die molekularen Dynamiken in der lösungsmittelfreien, unterkühlten Flüssigkeit von Nifedipin und Felodipin geben keine eindeutigen Hinweise auf die Existenz einer schnellen diffusionslosen Kristallisationsmode der beiden Substanzen. Die unterkühlten Flüssigkeiten von Nifedipin und Felodipin zeigten oberhalb der Glasübergangstemperatur typische dielektrische Spektren von klassischen Typ A Glasbildnern mit einem α -Relaxationssignal mit Hochfrequenzflanke. Für Nifedipin war in den Spektren unterhalb des Glasübergangs jedoch ein schwacher sekundärer β -Relaxationsprozess erkennbar. Die Kristallisation der unterkühlten Flüssigkeit von Felodipin zeigt das typische Verhalten einer diffusionskontrollierten Kristallisation. Anders als Felodipin kristallisierte die unterkühlte Flüssigkeit von Nifedipin auch unterhalb des Glasübergangs, was auf einen diffusionslosen Kristallisationsprozess hindeuten könnte. Die Kristallisation zeigte einen bimodalen Phasenübergang mit α -Nifedipin als Endprodukt, der sich einem zweistufigen Kristallisationsprozess zuordnen lässt. Die beiden Übergänge bei Nifedipin lassen sich nicht eindeutig diffusionslosem oder diffusionskontrolliertem Kristallwachstum zuordnen. Die extrem schnelle Kristallisationsmode tritt in den reinen, unterkühlten Flüssigkeiten, die nicht mit Lösungsmittel in Kontakt gekommen sind, nicht auf. Sie scheint erst durch die Verwendung einer Lösung zur Herstellung der amorphen Filme ermöglicht zu werden. Ein durch die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und den jeweiligen Analyt-Molekülen vorgeordneter amorpher Zustand würde sowohl den lösungsmittelabhängigen Kristallisationsverlauf mit bevorzugter Kristallisation bestimmter Nifedipin-Formen wie auch die extrem schnelle, diffusionslose Kristallisation erklären, da nur noch kleine Anpassungen in der Konformation oder der Anordnung der Moleküle zueinander diffusionslos erfolgen müssten. Auch beim Felodipin erscheint ein vorgeordneter amorpher Zustand als Ursache für die schnelle Kristallisation plausibel.

Neben dem Einfluss des Lösungsmittels lässt sich die Gestaltung der Probengeometrie als ein weiterer Einflussfaktor ausmachen. Bei mehreren der untersuchten polymorphen Systeme lassen sich je nach Gestaltung der Probenumgebung verschiedene Kristallisationswege beobachten. Bei Versuchsanordnungen, die im Aufbau oder in der Probe selbst mehr Phasengrenzflächen aufwiesen, traten metastabile Phasen häufiger auf. Die Kristallisation wird bei diesen vermutlich heterogener erfolgen. Für Versuchsanordnungen, bei denen die Probe weniger Grenzflächen aufwies und die Kristallisation daher wahrscheinlich homogener ablief, konnte häufig die direkte Kristallisation thermodynamisch stabiler Phasen beobachtet werden.

Bei der Substanz **L-Glutaminsäure** erfolgte die Kristallisation im Batch und im Ultraschall-Levitator reproduzierbar über zwei unterschiedliche Kristallisationswege. Die Kristallisation von L-Glutaminsäure aus der wässrigen Lösung im Batch erfolgte über die metastabile α -Form, welche sich anschließend in die thermodynamisch stabile β -Form umwandelte. Die Kristallisation aus der Lösung im levitierten Tropfen führte hingegen direkt zur stabileren β -Form als erstem und einzigen Polymorph. Die Beobachtungen lassen sich wie folgt schlüssig erklären. Im Batch-Kristallisor erfolgt eine heterogene Kristallisation durch Nukleation der metastabilen α -Phase an Grenzflächen des Kristallisor-Aufbaus, worauf dann die durch das Lösungsmittel vermittelte Phasenumwandlung zur β -Form folgt. Im Ultraschall-Levitator, ohne Kontakt zu Oberflächen, wird der Kristallisationsprozess durch homogene Nukleation bestimmt. Dies fördert die direkte Kristallisation der β -Form. Im Tropfen wird eine deutlich höhere Übersättigung als bei der Batch-Kristallisation erreicht, wodurch die höhere Aktivierungsenergie für die Bildung der thermodynamisch stabileren β -Form aufgebracht werden könnte. Eine größere Bewegungsfreiheit der Moleküle an der Grenzfläche könnte ebenso die Bildung der β -Form fördern. Im Unterschied dazu stehen beim Batch-Kristallisationsaufbau durch die Oberflächen des Behältersystems, den Ecken und Kanten deutlich mehr Nukleationsstellen zur Verfügung, was die Keimbildung der metastabilen α -Form begünstigen könnte.

Die homogenere Kristallisation im schwebenden Tropfen führt bei der Substanz **ROY** zu reinen Polymorphen. Bei der Kristallisation aus der Lösung in einem Becherglas bilden sich mehrere Polymorphe zeitgleich und man erhält stets Mischungen. Eine konkurrierende Kristallisation mehrerer Polymorphe, wie sonst üblicherweise für ROY aus der Lösung beobachtet, trat hier nicht auf. Die Formen Y, ON und YN wurden immer als reine Phase erhalten, das Polymorph R mit einem kleinen Anteil der transienten YN-Modifikation. Die kontaktlose Probenumgebung des levitierten Tropfens eliminiert die bevorzugte Kristallisation auf festen Oberflächen und eine oberflächeninduzierte simultane Bildung mehrerer Polymorphe.

Das **Nifedipin** zeigt ebenfalls bei Kristallisation aus amorphen Filmen auf einer Oberfläche mehr metastabile Phasen, so kristallisierte hier das Hydrat auch aus Dichlormethan und Chloroform, für die es bei Kristallisation aus der Lösung im schwebenden Tropfen nicht beobachtet werden konnte. Bei der Kristallisation im schwebenden Tropfen konnten die metastabilen Phasen meist nur in geringen Anteilen vor Kristallisation der α -Form beobachtet werden, wohingegen aus den amorphen Filmen auf einer Oberfläche vorwiegend metastabile Phasen gebildet werden. Die homogenere Kristallisation im Tropfen fördert auch hier die Kristallisation des thermodynamisch stabilen α -Nifedipins.

Die stärkere Kondensation von Wassermolekülen in die Tropfenlösung bei hoher Luftfeuchtigkeit hat ebenso eine heterogenere Lösung zur Folge, so dass bei hoher Luftfeuchtigkeit metastabile Phasen häufiger und in größeren Anteilen kristallisieren. Eine Luftfeuchtigkeit von 60 %RH gegenüber 20 %RH fördert die vermehrte Bildung metastabiler, kristalliner Phasen. Daneben setzte bei einer höheren Luftfeuchtigkeit für alle Lösungsmittel der Kristallisationsbeginn früher ein. Dieser Effekt lässt sich über eine vermehrte Kondensation von Wassermolekülen aus der Umgebungsluft in den Tropfen erklären.

Nicht nur bei Kristallisationen ausgehend von einer Lösung der Substanz konnte ein Einfluss der Probengeometrie beobachtet werden. Die Kristallisation von **Quinaldin** aus der amorphen, unterkühlten Flüssigkeit zeigt ebenfalls eine Abhängigkeit von der Gestaltung der genauen Probenumgebung. Sowohl im Probenschiffchen der Laboranordnung wie auch in der Kapillaranordnung mit einer begrenzten gekühlten Zone innerhalb der Kapillare durch eine Kühlung senkrecht zur Kapillarachse kristallisierte die metastabile Phase QN2 aus dem amorphen Präkursor. Beide Probengeometrien weisen mehrere Phasengrenzflächen auf und begünstigen tendenziell eine stärker heterogene Kristallisation. So hat das Quinaldin in der Labor-Probenkammer eine Phasengrenzfläche zum Probenhalter und eine exponierte Oberfläche zur Atmosphäre der Kammer, während in der Kapillaranordnung die Grenzfläche zum Glas der Kapillare und die Grenzfläche zwischen dem Quinaldin im gekühlten Bereich und dem außerhalb davon vorliegt. Bei der Probengeometrie mit Kühlung der gesamten Probenkapillare entlang ihrer Achse trat die metastabile Phase QN2 vor der Phasenumwandlung in das thermodynamisch stabile Polymorph QN3 nicht auf. Die thermodynamisch stabile Modifikation kristallisierte direkt aus dem amorphen Präkursor. Bei dieser Probengeometrie hat die gesamte Kapillare eine einheitliche Temperatur, so dass keine Grenzfläche zwischen verschiedenen temperierten Quinaldin-Bereichen innerhalb der Kapillare vorliegt. Das Quinaldin weist hier somit weniger Phasengrenzflächen auf und die Kristallisation wird homogener erfolgen.

Der Einsatz verschiedener Probengeometrien erlaubt es deren beeinflussende Faktoren zu erkennen. Eine Variation der Probengeometrie und der Ausgangssituation kann einen neuen direkten Zugang zu einem gewünschten Polymorph oder auch zu bisher unbekannten kristallinen Formen eröffnen. Mit Hilfe von *In-situ*-Methoden mit hoher Zeitauflösung können Kristallisationsprozesse von der Präkursor-Phase bis zum kristallinen Endprodukt verfolgt werden. Sie ermöglichen die Detektion und Charakterisierung transienter Phasen. Des Weiteren kann der Einfluss von äußeren Faktoren auf die Kristallisationsprozesse studiert werden. Die Kristallisationsprozesse im Detail sind allerdings stark substanzspezifisch und hängen insbesondere von den Energieunterschieden zwischen den verschiedenen Polymorphen ab. Dennoch konnten hier mehrere steuernde Einflüsse identifiziert werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit, mit dem Thema „Strukturchemische *In-situ*-Charakterisierung polymorpher Kristalle“, stand die *In-situ*-Untersuchung der Kristallisationsprozesse von kleinen, polymorphen, organischen Molekülen im Fokus. Anhand von fünf ausgewählten Modellverbindungen – Nifedipin, Felodipin, Quinaldin, L-Glutaminsäure und ROY – wurde die Kristallisation unter verschiedenen Bedingungen und ausgehend von verschiedenen Vorläuferphasen untersucht. Bei der Kristallisation von Nifedipin, Felodipin und Quinaldin diente die amorphe Phase als Präkursor. Die Kristallisation aus der Lösung wurde für Nifedipin, L-Glutaminsäure und ROY betrachtet. Für beide Präkursoren konnten die Kristallisationsprozesse der Moleküle *in situ* verfolgt und die Kristallisationswege charakterisiert werden. Ebenso konnten transiente metastabile Phasen identifiziert und charakterisiert werden. Des Weiteren wurde der Einfluss von Lösungsmittel, Oberfläche, relativer Luftfeuchtigkeit und Kristallisationssetup sowie die auftretenden Kristallisationsmechanismen und die Selektivität der Kristallisation anhand ausgewählter polymorpher Systeme untersucht.

Die Hauptuntersuchungsmethode stellten hierbei die Röntgenbeugungsverfahren dar. Die Röntgendiffraktometrie ermöglichte die Identifizierung aller im Verlauf der Kristallisationsprozesse auftretenden kristallinen Phasen. Sie bietet direkten Zugang zu der Kristallstruktur und erlaubt somit die eindeutige Unterscheidung verschiedener Polymorphe einer Substanz. Durch die Anwendung von Synchrotron-Röntgenstrahlung konnte die nötige Zeitauflösung für die Verwendung dieser Methode als *In-situ*-Verfahren erreicht werden. Als komplementäre Methode kam die Raman-Spektroskopie zum Einsatz, die Informationen zur molekularen Struktur und intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den Molekülen in Lösung, amorphen und kristallinen Phasen liefert. Auch diese Methode ist zur zeitaufgelösten Verfolgung ablaufender Kristallisationsprozesse geeignet. Die molekularen Dynamiken in der unterkühlten Flüssigkeit wie auch die Kinetik der Kristallisation aus der unterkühlten Flüssigkeit konnten mit dielektrischer Spektroskopie charakterisiert werden. Die Kristallisation aus dem amorphen Präkursor ließ sich über Lichtmikroskopie verfolgen. Temperaturabhängige Phasenumwandlungen wurden mit thermoanalytischen Verfahren untersucht. Im Folgenden sollen die wichtigsten der entstandenen Ergebnisse zusammengefasst werden.

Amorphe Filme von Nifedipin und Felodipin als Präkursor, die durch Verdunstung aus Lösungen hergestellt wurden, zeigten einen sehr schnellen Kristallisationsprozess. Dieser trat über wie auch unterhalb des Glasübergangs der reinen Substanzen auf. Die Kristallisationsgeschwindigkeiten sind um drei bis vier Größenordnungen höher als die für die diffusionskontrollierte, wie auch die diffusionlose Kristallisation aus der amorphen, un-

terkühlten Flüssigkeit. Die Kristallwachstumsraten aus den Filmen weisen verglichen mit diesen eine deutlich schwächer ausgeprägte Temperaturabhängigkeit auf. Nifedipin und Felodipin kristallisieren aus den über eine Lösung hergestellten Filmen mit einer stark diffusionslosen Charakteristik. Während bei Felodipin aus der amorphen Vorläuferphase immer direkt die thermodynamisch stabile Form kristallisierte, erfolgte bei Nifedipin die Kristallisation verschiedener kristalliner Phasen in Abhängigkeit vom zur Herstellung der amorphen Nifedipin-Filme eingesetzten organischen Lösungsmittel.

Das Lösungsmittel ordnet durch intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel- und Nifedipin-Molekülen während der Ausbildung der amorphen Phase selektiv die zuerst aus der amorphen Ausgangsphase gebildete kristalline Nifedipin-Form vor. Ein vorgeordneter amorpher Zustand würde sowohl den lösungsmittelabhängigen Kristallisationsverlauf wie auch die extrem schnelle, diffusionslose Kristallisation erklären.

Ein derartiger lösungsmittelgesteuerter Kristallisationsverlauf zeigte sich nicht nur bei den Nifedipin-Filmen, sondern auch bei der Kristallisation aus der Lösung von Nifedipin und ROY im levitierten Tropfen im Ultraschall-Levitator. Aus der für beide Substanzen zunächst gebildeten amorphen Phase kristallisierten in Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel unterschiedliche initiale Phasen. Insbesondere beim Nifedipin handelte es sich um transiente Phasen, die anschließend in die thermodynamisch stabile Form übergingen. Im Falle von ROY handelte es sich überwiegend bei der initial kristallisierten Phase auch um das jeweilige Endprodukt. In Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel traten bestimmte Polymorphe stark bevorzugt auf. Einige Kristallisationswege konnten nur für einzelne Lösungsmittel beobachtet werden. Dabei scheinen die Wechselwirkungsmöglichkeiten, wie die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit dem jeweiligen Analyt-Molekül, aber auch die Polarität und der sterische Anspruch des Lösungsmittels einen entscheidenden Einfluss auf die kristallisierende Phase zu haben. Die intermolekularen Wechselwirkungen des Lösungsmittels mit den Analyt-Molekülen führen offensichtlich zu einer bevorzugten Anordnung und Konformation der Moleküle in der amorphen Vorläuferphase, welche eine bevorzugte Kristallisation eines spezifischen Polymorphs bzw. einer kristallinen Phase zur Folge hat.

Neben dem Einfluss des Lösungsmittels zeichnet sich unabhängig von den gewählten Probengeometrien ein weiterer genereller Trend ab. So ließen sich je nach Gestaltung der direkten Probenumgebung verschiedene Kristallisationswege beobachten. Waren mehr Phasengrenzflächen im Aufbau oder in der Probe selbst vorhanden, so dass die Kristallisation eher heterogen erfolgte, traten häufiger metastabile Phasen auf. Die direkte Kristallisation der thermodynamisch stabilen Form konnte dagegen häufig bei Versuchsanordnungen beobachtet werden, bei der die Probe weniger Grenzflächen aufwies und die Kristallisation homogener erfolgte. Insbesondere bei der Kristallisation im levitierten Tropfen von Nifedipin, L-Glutaminsäure und ROY, bei der die Probe keinen Kontakt zu Behälterwänden aufweist, konnte gegenüber anderen Probenanordnungen häufiger die direkte Kristallisation der jeweiligen thermodynamisch stabilen Form beobachtet werden. So traten bei der Kristallisation von Nifedipin aus dem amorphen Film auf einer Oberfläche deutlich häufiger und in größeren Anteilen metastabile Phasen auf. Die metastabile Phase der L-Glutaminsäure bildete sich nur bei der Batch-Kristallisation vor der lösungsmittel-vermittelten Phasenumwandlung in die thermodynamisch stabilere Form,

nicht jedoch bei Kristallisation im Ultraschall-Levitator, wo die stabile Form direkt kristallisierte. Für die Substanz ROY wurden im schwebenden Tropfen reine Polymorphe erhalten. Eine konkurrierende Kristallisation mehrerer Polymorphe durch oberflächeninduzierte simultane Bildung, wie sonst üblicherweise für ROY aus der Lösung in einem Becherglas beobachtet, trat hier nicht auf. Auch bei der Kristallisation von Quinaldin in der Kapillare kristallisierte die thermodynamisch stabile Quinaldin-Modifikation bei der Kapillaranordnung mit weniger Phasengrenzflächen direkt aus dem amorphen Präkursor, ohne dass die metastabile Phase auftrat.

Die *In-situ*-Untersuchungen ermöglichten die Identifikation und Charakterisierung neuer transienter, kristalliner Phasen. Ein (1:2)-Nifedipin-Wasser-Solvatomorph konnte gezielt kristallisiert und strukturell sowie physikochemisch charakterisiert werden. Die Kristallisation des Hydrats erfolgte aus den amorphen Filmen wie auch aus Nifedipin-Lösungen im schwebenden Tropfen im Ultraschall-Levitator. Das Solvatomorph ist metastabil und wird vermutlich durch die Adsorption von Lösungsmittelmolekülen an der Kristalloberfläche stabilisiert. Daneben konnte auch Quinaldin als polymorphes System mit drei Phasen im Temperaturbereich von 120 K bis zum Schmelzpunkt bei etwa 266 K identifiziert werden. Aus der amorphen, unterkühlten Flüssigkeit kristallisiert eine metastabile Phase, die anschließend in eine weitere thermodynamisch stabilere Phase transformiert, deren Kristallstruktur gelöst werden konnte. Beide Phasenübergänge konnten zeitaufgelöst verfolgt werden, da beide kristallinen Phasen weiterhin dielektrisch aktiv sind. Aus diesem Grund handelt es sich wahrscheinlich um plastische Kristalle, in denen noch kooperative molekulare Dynamiken vorhanden sind.

Verschiedene experimentelle Techniken und Strategien können also eine Methode der Selektion von Polymorphen aus der Vorläuferphase bieten, welche zur Kristallisation eines bestimmten Polymorphs bzw. zur direkten Kristallisation des stabilen Polymorphs führt. Der Einsatz von *In-situ*-Methoden ermöglicht es Kristallisationswege nachzuvollziehen und mögliche Steuermechanismen zu erkennen. Es lassen sich allgemeine Systematiken finden, wie die vorordnende Wirkung des Lösungsmittels oder die bevorzugte Kristallisation thermodynamisch stabiler Phasen bei einer homogenen Kristallisation. Jedoch bleibt die Untersuchung des einzelnen Systems im speziellen notwendig, da die Wechselwirkung zum Beispiel zwischen Lösungsmittel und Analyt sehr spezifisch ist. Zum Verständnis der Kristallisationswege eines polymorphen Systems und der beeinflussenden Faktoren ist eine umfangreiche Charakterisierung essentiell. Die umfangreiche Charakterisierung polymorpher Systeme, darunter die Klärung welche Phasen unter welchen Bedingungen auftreten und ihre Stabilität, ist notwendig zur Steuerung und gezielten Kristallisation definierter Polymorphe. Insbesondere interessiert auch die Stabilität der amorphen Phase, worauf die Kristallisationsgeschwindigkeiten aus dem amorphen Film Hinweise geben. Das Phänomen der hohen Kristallisationsrate von amorphen Filmen ist im Hinblick auf pharmazeutische Anwendungen von Bedeutung, da schlecht lösliche arzneilich wirksame Bestandteile häufig in ihrer amorphen Form formuliert und vermarktet werden. Daher müssen die Stabilität der amorphen Form gegen Kristallisation und die Möglichkeit der konkurrierenden schnellen Kristallisation in der Lösung, im Film und im Bulkmaterial im Detail charakterisiert werden.

5.2 Ausblick

Die Vorordnung der Moleküle im amorphen Film ist eine schlüssige Erklärung für die bevorzugte Kristallisation bestimmter Polymorphe aus dem amorphen Präkursor. Dies würde auch die sehr hohen Kristallisationsgeschwindigkeiten der Filme erklären. Eine derartige Vorordnung konnte bisher nicht direkt nachgewiesen werden. Raman-Spektroskopie wie auch Röntgenpulverbeugung zeigten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen amorphen Phasen. Untersuchungen mit Polarisations-Raman-Spektroskopie, um eine bevorzugte Konformation der Moleküle und damit eine Orientierungsabhängigkeit der Messungen am amorphen Film nachzuweisen, ergaben kein eindeutiges Ergebnis. Hier könnten sich möglicherweise PDF-Analysen an Röntgendiffraktogrammen aus Röntgenbeugungsexperimenten mit hochenergetischer Synchrotron-Röntgenstrahlung als hilfreich erweisen, wie es für einige andere amorphe Vorläuferphasen bereits erfolgreich war.

Mit rechnerischen Methoden, die die Wechselwirkung von Lösungsmittel- und Analyt-Molekülen bzw. einer begrenzten Anzahl von Analyt-Molekülen untereinander in Lösungsmittelumgebung simulieren, könnten die vorordnenden Wechselwirkungen möglicherweise energetisch nachvollzogen werden. Hiermit ließe sich überprüfen, ob bei Ausbildung des Films aus einem bestimmten Lösungsmittel eine Konformation der Analyt-Moleküle energetisch günstiger ist und diese der Konformation und Anordnung in einem der Polymorphe entspricht, so dass sich nachvollziehen ließe, dass dieses bevorzugt kristallisiert.

Die vermutlich durch eine Temperaturabsenkung des Tropfens durch Verdunstung des Lösungsmittels hervorgerufene Kondensation von Wasser in den schwebenden Tropfen bei Verwendung von organischen Lösungsmitteln zeigt auf, dass eine Temperaturmessung direkt im Tropfen sinnvoll wäre. Derzeitig ist dies technisch nicht möglich, hier könnte für zukünftige Einsätze des Ultraschall-Levitators als Probenhalter jedoch ein Ausbau des Setups erfolgen. Denkbar wäre der Einsatz von hochauflösenden Wärmebildkameras oder eine technische Aufrüstung des Raman-Spektrometers, so dass sowohl Stokes- wie auch Anti-Stokes-Raman-Banden gemessen werden könnten. Aus deren Verhältnis ließe sich die Temperatur bestimmen. Die Kenntnis der genauen Temperatur im Tropfen selbst würde weiterführende kinetische Studien von Kristallisationsprozessen im Tropfen ermöglichen.

In-situ-Verfahren erlauben die Nachverfolgung von Kristallisationsprozessen und stellen eine geeignete Herangehensweise zum Auffinden von neuen transienten, metastabilen Polymorphen dar. Die beeinflussenden Parameter und die Stabilitäten der einzelnen Polymorphe können untersucht werden. Durch die bessere Kenntnis eines polymorphen Systems wird eine gezielte Steuerung und Kontrolle der Kristallisation möglich und könnte es so erlauben, eine selektive Form mit den bevorzugten Eigenschaften gezielt zu erhalten.

Anhang

Raman-Spektren der verwendeten Lösungsmittel

Sofern nicht anders in der Bildunterschrift angegeben, wurden alle Raman-Spektren in den folgenden Grafiken von dem jeweiligen Lösungsmittel in einer Küvette unter Verwendung einer Anregungswellenlänge von $\lambda = 785 \text{ nm}$ und einer Bestrahlungsstärke von 6.4 W/cm^2 gemessen. Die Raman-Spektren der Lösungsmittel sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

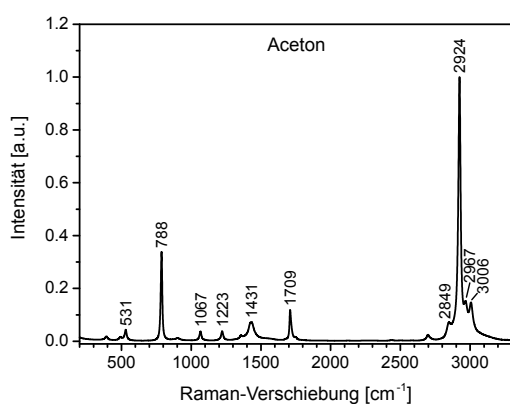


Abbildung A1: Raman-Spektrum von Aceton ($10 \times 10 \text{ s}$ Akkumulationen).

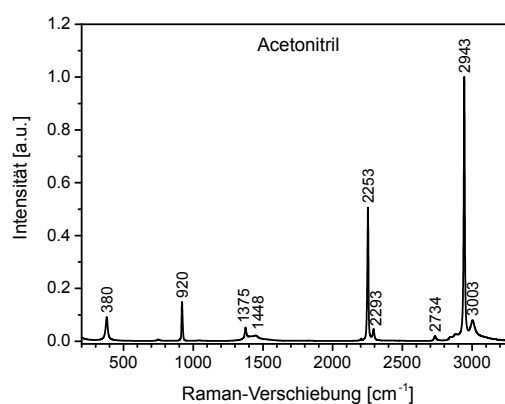


Abbildung A2: Raman-Spektrum von Acetonitril ($10 \times 10 \text{ s}$ Akkumulationen).

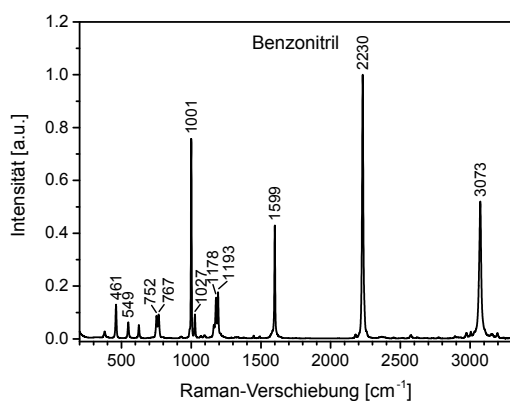


Abbildung A3: Raman-Spektrum von Benzonitril ($10 \times 10 \text{ s}$ Akkumulationen).

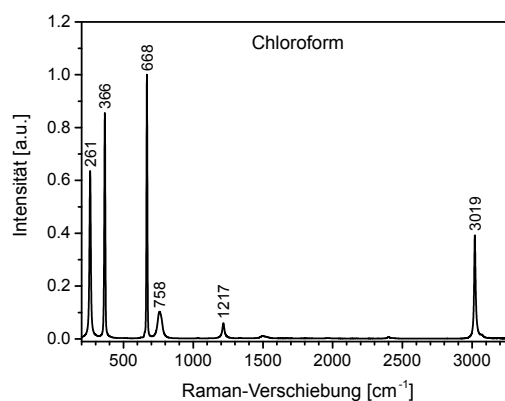


Abbildung A4: Raman-Spektrum von Chloroform ($10 \times 10 \text{ s}$ Akkumulationen).

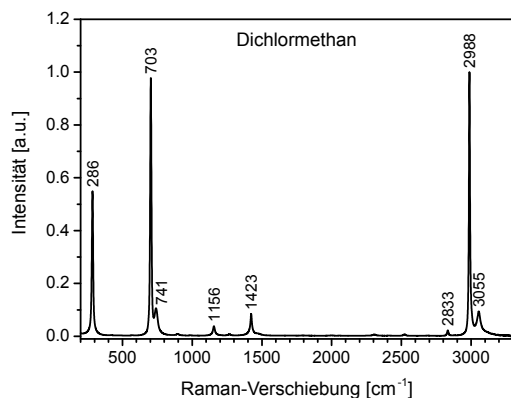


Abbildung A5: Raman-Spektrum von Dichlormethan (10×10 s Akkumulationen).

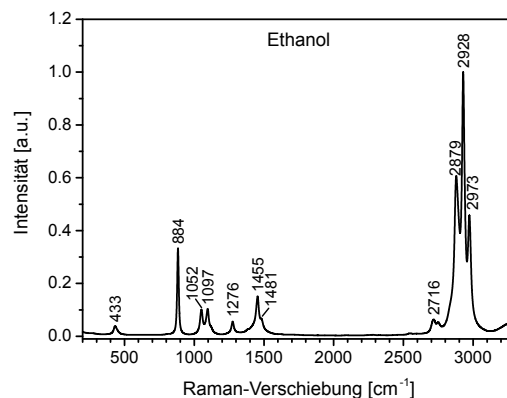


Abbildung A6: Raman-Spektrum von Ethanol (10×10 s Akkumulationen).

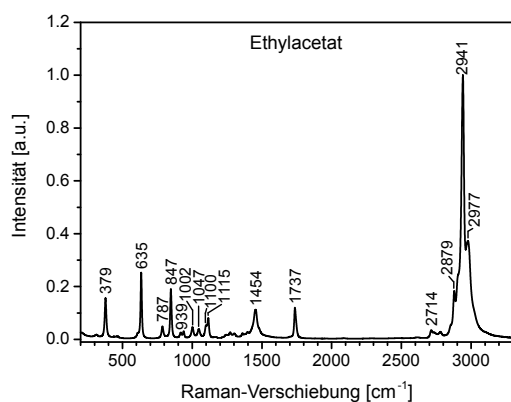


Abbildung A7: Raman-Spektrum von Ethylacetat (10×10 s Akkumulationen).

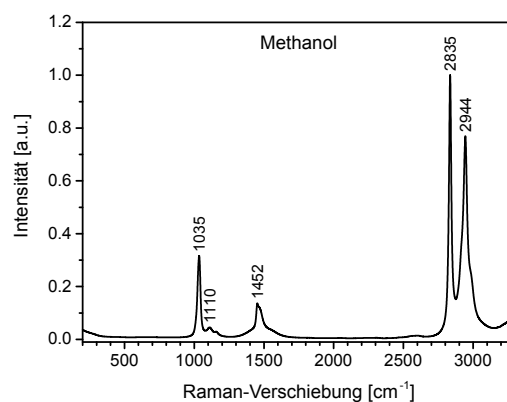


Abbildung A8: Raman-Spektrum von Methanol (10×10 s Akkumulationen).

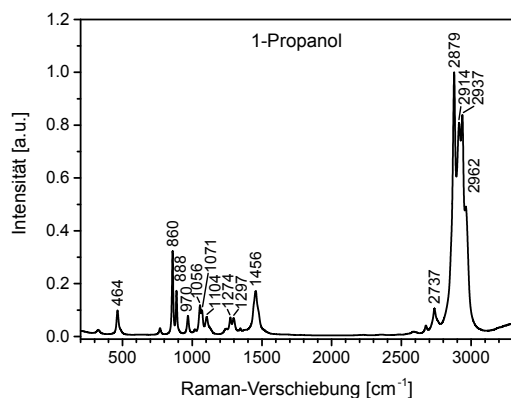


Abbildung A9: Raman-Spektrum von 1-Propanol (10×10 s Akkumulationen).

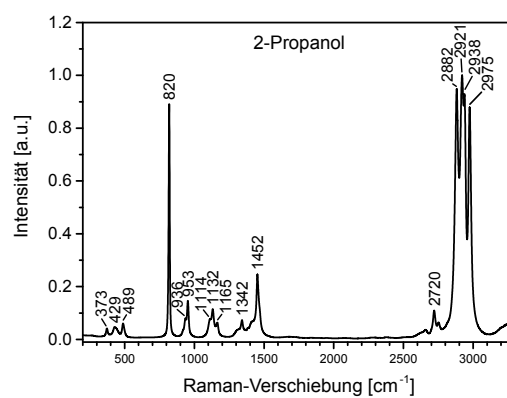


Abbildung A10: Raman-Spektrum von 2-Propanol (10×10 s Akkumulationen).

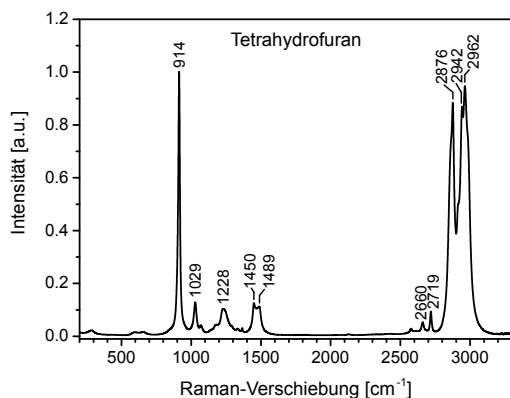


Abbildung A11: Raman-Spektrum von Tetrahydrofuran (10 × 10 s Akkumulationen).

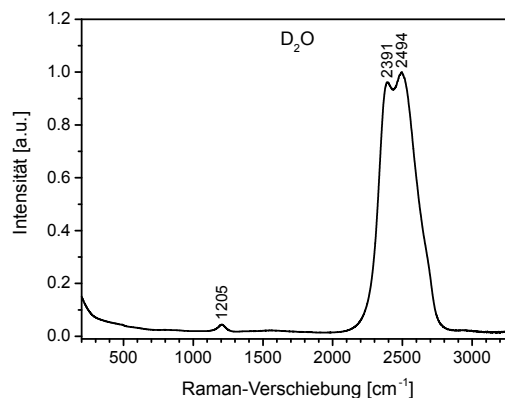


Abbildung A12: Raman-Spektrum von schwerem Wasser D₂O in der Flüssigkeit (10 × 10 s Akkumulationen).

Sublimation von Quinaldin

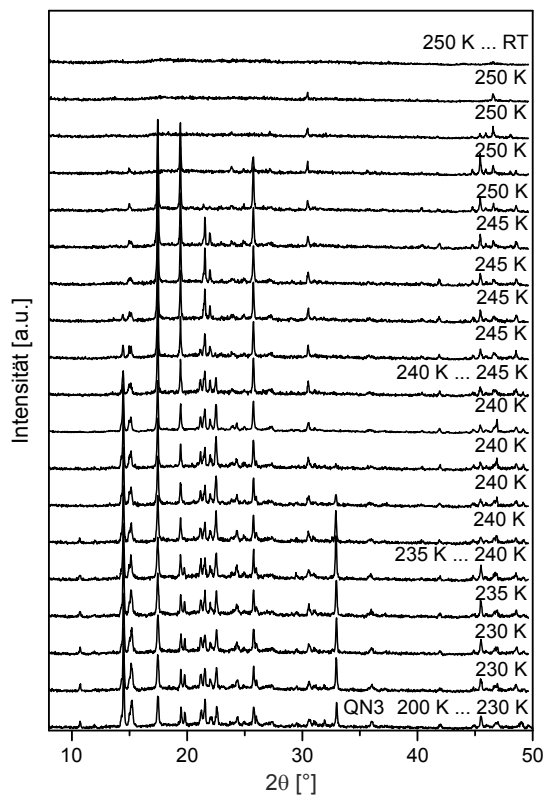


Abbildung B1: Röntgendiffraktogramme der Sublimation der Quinaldin-Phase QN3 in der vakuumisolierten Probenkammer aufgezeichnet in Bragg-Brentano-Geometrie im Bereich von 200 K (unten) bis Raumtemperatur (oben). Die schrittweise Temperaturerhöhung führt zu einem stetigen Verschwinden der Reflexe bis schließlich nur noch das Untergrundsignal vom Probenhalter erkennbar ist. Röntgendiffraktogramme für 2θ bezogen auf $\lambda = 1.540\,598\,\text{\AA}$, je 20 min Akkumulationszeit.

Literaturverzeichnis

- [1] BERNSTEIN, Joel: *Polymorphism in Molecular Crystals*. Oxford : Oxford University Press, 2007 (IUCr Monographs on Crystallography)
- [2] THRELFALL, T. L.: Analysis of Organic Polymorphs - a Review. In: *Analyst* 120 (1995), Nr. 10, S. 2435–2460
- [3] HILFIKER, R.: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006
- [4] OYUMI, Y. ; BRILL, T. B. ; RHEINGOLD, A. L.: Thermal decomposition of energetic materials. Part 9. Polymorphism, crystal structures, and thermal decomposition of polynitroazabicyclo[3.3.1]nonanes. In: *The Journal of Physical Chemistry* 90 (1986), Nr. 11, S. 2526–2533
- [5] KUHNERT-BRANDSTÄTTER, Maria ; RIEDMANN, Monika: Thermal analytical and infrared spectroscopic investigations on polymorphic organic compounds-III. In: *Microchimica Acta* 97 (1989), Nr. 5, S. 373–385
- [6] SENJU, Takatoshi ; NISHIMURA, Naoko ; MIZUGUCHI, Jin: Polymorph of 2,9-Dichloroquinacridone and Its Electronic Properties. In: *The Journal of Physical Chemistry A* 111 (2007), Nr. 15, S. 2966–2970
- [7] KARPINSKI, P. H.: Polymorphism of active pharmaceutical ingredients. In: *Chemical Engineering & Technology* 29 (2006), Nr. 2, S. 233–237
- [8] DUNITZ, J. D. ; BERNSTEIN, J.: Disappearing Polymorphs. In: *Accounts of Chemical Research* 28 (1995), Nr. 4, S. 193–200
- [9] BAUER, J. ; SPANTON, S. ; HENRY, R. ; QUICK, J. ; DZIKI, W. ; PORTER, W. ; MORRIS, J.: Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. In: *Pharmaceutical Research* 18 (2001), Nr. 6, S. 859–866
- [10] BERNSTEIN, J. ; DAVEY, R. J. ; HENCK, J. O.: Concomitant Polymorphs. In: *Angewandte Chemie. International Edition in English* 38 (1999), Nr. 23, S. 3440–3461
- [11] SATO, K. ; BOISTELLE, R.: Stability and Occurrence of Polymorphic Modifications of Stearic Acid in Polar and Nonpolar Solutions. In: *Journal of Crystal Growth* 66 (1984), S. 441–450

- [12] BERNSTEIN, J.: Crystal-Growth, Polymorphism and Structure-Property Relationships in Organic-Crystals. In: *Journal of Physics D-Applied Physics* 26 (1993), Nr. 8B, S. B66–B76
- [13] YU, L.: Polymorphism in molecular solids: an extraordinary system of red, orange, and yellow crystals. In: *Accounts of Chemical Research* 43 (2010), Nr. 9, S. 1257–1266. <http://dx.doi.org/10.1021/ar100040r>
- [14] YU, L. ; STEPHENSON, G. A. ; MITCHELL, C. A. ; BUNNELL, C. A. ; SNOREK, S. V. ; BOWYER, J. J. ; BORCHARDT, T. B. ; STOWELL, J. G. ; BYRN, S. R.: Thermochemistry and conformational polymorphism of a hexamorphic crystal system. In: *Journal of the American Chemical Society* 122 (2000), Nr. 4, S. 585–591
- [15] GAVEZZOTTI, A. ; FILIPPINI, G.: Polymorphic Forms of Organic-Crystals at Room Conditions - Thermodynamic and Structural Implications. In: *Journal of the American Chemical Society* 117 (1995), Nr. 49, S. 12299–12305
- [16] TOMA, Pascal H. ; KELLEY, Michael P. ; BORCHARDT, Thomas B. ; BYRN, Stephen R. ; KAHR, Bart: Chromoisomers and Polymorphs of 9-Phenylacridinium Hydrogen Sulfate. In: *Chemistry of Materials* 6 (1994), Nr. 8, S. 1317–1324
- [17] YU, L.: Color changes caused by conformational polymorphism: Optical-crystallography, single-crystal spectroscopy, and computational chemistry. In: *Journal of Physical Chemistry A* 106 (2002), Nr. 3, S. 544–550
- [18] YU, L.: Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001), Nr. 1, S. 27–42
- [19] HIKIMA, T. ; ADACHI, Y. ; HANAYA, M. ; OGUNI, M.: Determination of Potentially Homogeneous-Nucleation-Based Crystallization in O-Terphenyl and an Interpretation of the Nucleation-Enhancement Mechanism. In: *Physical Review B* 52 (1995), Nr. 6, S. 3900–3908
- [20] WU, T. ; YU, L.: Origin of enhanced crystal growth kinetics near Tg probed with indomethacin polymorphs. In: *Journal of Physical Chemistry B* 110 (2006), Nr. 32, S. 15694–15699
- [21] SUN, Y. ; XI, H. ; CHEN, S. ; EDIGER, M. D. ; YU, L.: Crystallization near glass transition: transition from diffusion-controlled to diffusionless crystal growth studied with seven polymorphs. In: *Journal of Physical Chemistry B* 112 (2008), Nr. 18, S. 5594–5601
- [22] SUN, Y. ; XI, H. ; EDIGER, M. D. ; YU, L.: Diffusionless crystal growth from glass has precursor in equilibrium liquid. In: *Journal of Physical Chemistry B* 112 (2008), Nr. 3, S. 661–664
- [23] ZHU, L. ; WONG, L. ; YU, L.: Surface-enhanced crystallization of amorphous nifedipine. In: *Molecular Pharmaceutics* 5 (2008), Nr. 6, S. 921–926

- [24] WU, T. ; YU, L.: Surface crystallization of indomethacin below T_g. In: *Pharmaceutical Research* 23 (2006), Nr. 10, S. 2350–2355
- [25] KESTUR, U. S. ; TAYLOR, L. S.: Evaluation of the Crystal Growth Rate of Felodipine Polymorphs in the Presence and Absence of Additives As a Function of Temperature. In: *Crystal Growth & Design* 13 (2013), Nr. 10, S. 4349–4354
- [26] SUN, Y. ; ZHU, L. ; KEARNS, K. L. ; EDIGER, M. D. ; YU, L.: Glasses crystallize rapidly at free surfaces by growing crystals upward. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (2011), Nr. 15, S. 5990–5995
- [27] ZHU, L. ; BRIAN, C. W. ; SWALLEN, S. F. ; STRAUS, P. T. ; EDIGER, M. D. ; YU, L.: Surface self-diffusion of an organic glass. In: *Physical Review Letters* 106 (2011), Nr. 25, S. Id. 256103
- [28] SUN, Y. ; XI, H. ; EDIGER, M. D. ; RICHERT, R. ; YU, L.: Diffusion-controlled and "diffusionless" crystal growth near the glass transition temperature: relation between liquid dynamics and growth kinetics of seven ROY polymorphs. In: *Journal of Chemical Physics* 131 (2009), Nr. 7, S. Id. 074506
- [29] CRUZ-CABEZA, A. J. ; BERNSTEIN, J.: Conformational polymorphism. In: *Chemical Reviews* 114 (2014), Nr. 4, S. 2170–2191
- [30] NANGIA, A.: Conformational polymorphism in organic crystals. In: *Accounts of Chemical Research* 41 (2008), Nr. 5, S. 595–604
- [31] BURGER, A. ; RAMBERGER, R.: Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular-Crystals. 2. Applicability of Thermodynamic Rules. In: *Mikrochimica Acta* 2 (1979), Nr. 3-4, S. 273–316
- [32] BURGER, A. ; RAMBERGER, R.: Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular-Crystals. 1. Theory of Thermodynamic Rules. In: *Mikrochimica Acta* 2 (1979), Nr. 3-4, S. 259–271
- [33] BEYER, T. ; DAY, G. M. ; PRICE, S. L.: The prediction, morphology, and mechanical properties of the polymorphs of paracetamol. In: *Journal of the American Chemical Society* 123 (2001), Nr. 21, S. 5086–5094
- [34] ZENCIRCI, N. ; GELBRICH, T. ; APPERLEY, D. C. ; HARRIS, R. K. ; KAHLENBERG, V. ; GRIESSER, U. J.: Structural Features, Phase Relationships and Transformation Behavior of the Polymorphs I-VI of Phenobarbital. In: *Crystal Growth & Design* 10 (2010), Nr. 1, S. 302–313
- [35] BAUER-BRANDL, A. ; MARTI, E. ; GEOFFROY, A. ; POSO, A. ; SUURKUUSK, J. ; WAPPLER, E. ; BAUER, K. H.: Comparison of experimental methods and theoretical calculations on crystal energies of 'isoenergetic' polymorphs of cimetidine. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 57 (1999), Nr. 1, S. 7–22

- [36] ANGELL, C. A.: The old problems of glass and the glass transition, and the many new twists. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (1995), Nr. 15, S. 6675–6682
- [37] POOLE, P. H. ; GRANDE, T. ; ANGELL, C. A. ; McMILLAN, P. F.: Polymorphic phase transitions in liquids and glasses. In: *Science* 275 (1997), Nr. 5298, S. 322–323
- [38] RODRIGUEZ-SPONG, B. ; PRICE, C. P. ; JAYASANKAR, A. ; MATZGER, A. J. ; RODRIGUEZ-HORNEDO, N.: General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004), Nr. 3, S. 241–274
- [39] HANCOCK, B. C. ; SHALAEV, E. Y. ; SHAMBLIN, S. L.: Polyamorphism: a pharmaceutical science perspective. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 54 (2002), Nr. 8, S. 1151–1152
- [40] POOLE, P. H. ; GRANDE, T. ; SCIORTINO, F. ; STANLEY, H. E. ; ANGELL, C. A.: Amorphous Polymorphism. In: *Computational Materials Science* 4 (1995), Nr. 4, S. 373–382
- [41] SENKER, J. ; RÖSSLER, E. A.: Triphenyl phosphite: a candidate for liquid polyamorphism. In: *Chemical Geology* 174 (2001), Nr. 1-3, S. 143–156
- [42] BHUGRA, C. ; SHMEIS, R. ; KRILL, S. L. ; PIKAL, M. J.: Different measures of molecular mobility: comparison between calorimetric and thermally stimulated current relaxation times below T_g and correlation with dielectric relaxation times above T_g. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (2008), Nr. 10, S. 4498–4515
- [43] THI, Yen N. ; RADEMANN, Klaus ; EMMERLING, Franziska: Direct evidence of polymorphism in paracetamol. In: *CrystEngComm* 17 (2015), Nr. 47, S. 9029–9036
- [44] WINKEL, K. ; HAGE, W. ; LOERTING, T. ; PRICE, S. L. ; MAYER, E.: Carbonic acid: from polyamorphism to polymorphism. In: *Journal of the American Chemical Society* 129 (2007), Nr. 45, S. 13863–13871
- [45] OSTWALD, Wilhelm: Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. In: *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 22 (1897), S. 289–330
- [46] BLAGDEN, N. ; DAVEY, R. J. ; ROWE, R. ; ROBERTS, R.: Disappearing polymorphs and the role of reaction by-products: the case of sulphathiazole. In: *International Journal of Pharmaceutics* 172 (1998), Nr. 1-2, S. 169–177
- [47] HULLIGER, Jürg: Chemistry and Crystal Growth. In: *Angewandte Chemie International Edition in English* 33 (1994), Nr. 2, S. 143–162

- [48] HORST, J. H. ; KRAMER, H. J. M. ; JANSSENS, P. J.: A New Molecular Modeling Approach To Predict Concomitant Nucleation of Polymorphs. In: *Crystal Growth & Design* 2 (2002), Nr. 5, S. 351–356
- [49] WÖHLER, F. ; LIEBIG, L.: Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure. In: *Annalen der Pharmacie* 3 (1832), S. 249–282
- [50] YU, L.: Survival of the fittest polymorph: how fast nucleater can lose to fast grower. In: *CrystEngComm* 9 (2007), Nr. 10, S. 847–851. <http://dx.doi.org/10.1039/B709260C>
- [51] CHEN, S. ; XI, H. ; YU, L.: Cross-nucleation between ROY polymorphs. In: *Journal of the American Chemical Society* 127 (2005), Nr. 49, S. 17439–17444
- [52] YU, L.: Nucleation of one polymorph by another. In: *Journal of the American Chemical Society* 125 (2003), Nr. 21, S. 6380–6381
- [53] TAO, J. ; JONES, K. J. ; YU, L.: Cross-nucleation between D-Mannitol polymorphs in seeded crystallization. In: *Crystal Growth & Design* 7 (2007), Nr. 12, S. 2410–2414
- [54] GUNN, E. ; GUZEI, I. A. ; CAI, T. ; YU, L.: Polymorphism of Nifedipine: Crystal Structure and Reversible Transition of the Metastable beta Polymorph. In: *Crystal Growth & Design* 12 (2012), Nr. 4, S. 2037–2043
- [55] FERRARI, E. S. ; DAVEY, R. J.: Solution-mediated transformation of alpha to beta L-glutamic acid: Rate enhancement due to secondary nucleation. In: *Crystal Growth & Design* 4 (2004), Nr. 5, S. 1061–1068. <http://dx.doi.org/10.1021/cg0342112>
- [56] CASHELL, C. ; CORCORAN, D. ; HODNETT, B. K.: Secondary nucleation of the beta-polymorph of L-glutamic acid on the surface of alpha-form crystals. In: *Chemical Communications (Camb)* (2003), Nr. 3, S. 374–375
- [57] DAVEY, R. J. ; BLAGDEN, N. ; RIGHINI, S. ; ALISON, H. ; FERRARI, E. S.: Nucleation control in solution mediated polymorphic phase transformations: The case of 2,6-dihydroxybenzoic acid. In: *Journal of Physical Chemistry B* 106 (2002), Nr. 8, S. 1954–1959
- [58] STOICA, C. ; TINNEMANS, P. ; MEEKES, H. ; VLIEG, E. ; HOOF, P. J. C. M. ; KASPERSEN, F. M.: Epitaxial 2D nucleation of metastable polymorphs: A 2D version of Ostwald’s rule of stages. In: *Crystal Growth & Design* 5 (2005), Nr. 3, S. 975–981
- [59] ISHIDA, H. ; WU, T. ; YU, L.: Sudden rise of crystal growth rate of nifedipine near T(g) without and with polyvinylpyrrolidone. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (2007), Nr. 5, S. 1131–1138

- [60] DAVEY, R. J. ; CARDEW, P. T. ; MCEWAN, D. ; SADLER, D. E.: Rate Controlling Processes in Solvent-Mediated Phase-Transformations. In: *Journal of Crystal Growth* 79 (1986), Nr. 1-3, S. 648–653
- [61] TSE, J. S. ; KLUG, D. D. ; RIPMEESTER, J. A. ; DESGRENIERS, S. ; LAGAREC, K.: The Role of Non-Deformable Units in Pressure-Induced Reversible Amorphization of Clathrasils. In: *Nature* 369 (1994), Nr. 6483, S. 724–727
- [62] PAENG, K. ; POWELL, C. T. ; YU, L. ; EDIGER, M. D.: Fast Crystal Growth Induces Mobility and Tension in Supercooled o-Terphenyl. In: *Journal of Physical Chemistry Letters* 3 (2012), Nr. 18, S. 2562–2567. <http://dx.doi.org/10.1021/jz301111x>
- [63] EDIGER, M. D. ; HARROWELL, Peter ; YU, Lian: Crystal growth kinetics exhibit a fragility-dependent decoupling from viscosity. In: *Journal of Chemical Physics* 128 (2008), Nr. 3, S. Id. 034709
- [64] ORAVA, J. ; GREER, A. L.: Fast and slow crystal growth kinetics in glass-forming melts. In: *The Journal of Chemical Physics* 140 (2014), Nr. 21, S. Id. 214504
- [65] GREET, R. J. ; TURNBULL, D.: Glass Transition in O-Terphenyl. In: *Journal of Chemical Physics* 46 (1967), Nr. 4, S. 1243–1251
- [66] KONISHI, T. ; TANAKA, H.: Possible origin of enhanced crystal growth in a glass. In: *Physical Review B* 76 (2007), Nr. 22, S. Id. 220201
- [67] XI, H. ; SUN, Y. ; YU, L.: Diffusion-controlled and diffusionless crystal growth in liquid o-terphenyl near its glass transition temperature. In: *Journal of Chemical Physics* 130 (2009), Nr. 9, S. Id. 094508
- [68] SWALLEN, Stephen F. ; EDIGER, M. D.: Self-diffusion of the amorphous pharmaceutical indomethacin near T_g. In: *Soft Matter* 7 (2011), Nr. 21, S. 10339
- [69] MUSUMECI, D. ; POWELL, C. T. ; EDIGER, M. D. ; YU, L.: Termination of Solid-State Crystal Growth in Molecular Glasses by Fluidity. In: *Journal of Physical Chemistry Letters* 5 (2014), Nr. 10, S. 1705–1710
- [70] POWELL, C. T. ; PAENG, Keewook ; CHEN, Zhen ; RICHERT, Ranko ; YU, Lian ; EDIGER, M. D.: Fast Crystal Growth from Organic Glasses: Comparison of o-Terphenyl with its Structural Analogs. In: *Journal of Physical Chemistry B* 118 (2014), Nr. 28, S. 8203–8209
- [71] WU, T. ; SUN, Y. ; LI, N. ; VILLIERS, M. M. ; YU, L.: Inhibiting surface crystallization of amorphous indomethacin by nanocoating. In: *Langmuir* 23 (2007), Nr. 9, S. 5148–5153
- [72] ZHU, L. ; JONA, J. ; NAGAPUDI, K. ; WU, T.: Fast surface crystallization of amorphous griseofulvin below T_g. In: *Pharmaceutical Research* 27 (2010), Nr. 8, S. 1558–1567

- [73] KASHCHIEV, D. ; KASHCHIEV, D. (Hrsg.): *Nucleation: Basic theory with applications*. Oxford : Butterworth-Heinemann, 2000
- [74] GEBAUER, D. ; KELLERMEIER, M. ; GALE, J. D. ; BERGSTROM, L. ; COLFEN, H.: Pre-nucleation clusters as solute precursors in crystallisation. In: *Chemical Society Reviews* 43 (2014), Nr. 7, S. 2348–2371
- [75] GEBAUER, D. ; VÖLKEL, A. ; CÖLFEN, H.: Stable Prenucleation Calcium Carbonate Clusters. In: *Science* 322 (2008), Nr. 5909, S. 1819–1822
- [76] DEY, Archan ; BOMANS, Paul H. H. ; MÜLLER, Frank A. ; WILL, Julia ; FREDERIK, Peter M. ; WITH, Gijsbertus de ; SOMMERDIJK, Nico A. J. M.: The role of prenucleation clusters in surface-induced calcium phosphate crystallization. In: *Nature Materials* 9 (2010), Nr. 12, S. 1010–1014
- [77] BAUMGARTNER, Jens ; DEY, Archan ; BOMANS, Paul H. H. ; LE COADOU, Cécile ; FRATZL, Peter ; SOMMERDIJK, Nico A. J. M. ; FAIVRE, Damien: Nucleation and growth of magnetite from solution. In: *Nature Materials* 12 (2013), Nr. 4, S. 310–314
- [78] NAVROTSKY, Alexandra: Energetic clues to pathways to biomineralization: Precursors, clusters, and nanoparticles. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (2004), Nr. 33, S. 12096–12101
- [79] KELLERMEIER, Matthias ; ROSENBERG, Rose ; MOISE, Adrian ; ANDERS, Ulrike ; PRZYBYLSKI, Michael ; COLFEN, Helmut: Amino acids form prenucleation clusters: ESI-MS as a fast detection method in comparison to analytical ultracentrifugation. In: *Faraday Discussions* 159 (2012), S. 23–45
- [80] KULKARNI, S. A. ; MCGARRITY, E. S. ; MEEKES, H. ; HORST, J. H.: Isonicotinamide self-association: the link between solvent and polymorph nucleation. In: *Chemical Communications (Camb)* 48 (2012), Nr. 41, S. 4983–4985
- [81] VREČER, F ; VRBINC, M ; MEDEN, A: Characterization of piroxicam crystal modifications. In: *International Journal of Pharmaceutics* 256 (2003), Nr. 1–2, S. 3 – 15
- [82] PARMAR, Manish M. ; KHAN, Omar ; SETON, Linda ; FORD, James L.: Polymorph Selection with Morphology Control Using Solvents. In: *Crystal Growth & Design* 7 (2007), Nr. 9, S. 1635–1642
- [83] SUROV, A. O. ; SOLANKO, K. A. ; BOND, A. D. ; PERLOVICH, G. L. ; BAUER-BRANDL, A.: Crystallization and Polymorphism of Felodipine. In: *Crystal Growth & Design* 12 (2012), Nr. 8, S. 4022–4030
- [84] LÓPEZ-MEJÍAS, Vilmalí ; KAMPF, Jeff W. ; MATZGER, Adam J.: Polymer-Induced Heteronucleation of Tolfenamic Acid: Structural Investigation of a Pentamorph. In: *Journal of the American Chemical Society* 131 (2009), Nr. 13, S. 4554–4555

- [85] PRICE, C. P. ; GRZESIAK, A. L. ; MATZGER, A. J.: Crystalline polymorph selection and discovery with polymer heteronuclei. In: *Journal of the American Chemical Society* 127 (2005), Nr. 15, S. 5512–5517
- [86] LANG, Meidong ; GRZESIAK, Adam L. ; MATZGER, Adam J.: The Use of Polymer Heteronuclei for Crystalline Polymorph Selection. In: *Journal of the American Chemical Society* 124 (2002), Nr. 50, S. 14834–14835
- [87] LEE, Eun H. ; BOERRIGTER, Stephan X. M. ; RUMONDOR, Alfred C. F. ; CHAMARTHY, Sai P. ; BYRN, Stephen R.: Formation and Solid-State Characterization of a Salt-Induced Metastable Polymorph of Flufenamic Acid. In: *Crystal Growth & Design* 8 (2008), Nr. 1, S. 91–97
- [88] HE, Xiaorong ; STOWELL, Joseph G. ; MORRIS, Kenneth R. ; PFEIFFER, Ralph R. ; LI, Hui ; STAHLY, G. P. ; BYRN, Stephen R.: Stabilization of a Metastable Polymorph of 4-Methyl-2-nitroacetanilide by Isomorphic Additives. In: *Crystal Growth & Design* 1 (2001), Nr. 4, S. 305–312
- [89] SANO, C. ; KASHIWAGI, T. ; NAGASHIMA, N. ; KAWAKITA, T.: Effects of additives on the growth of L-glutamic acid crystals (beta-form). In: *Journal of Crystal Growth* 178 (1997), Nr. 4, S. 568–574
- [90] KITAMURA, M. ; FUNAHARA, H.: Effect of L-Phenylalanine and D-Phenylalanine on Crystallization and Transformation of L-Glutamic Acid Polymorphs. In: *Journal of Chemical Engineering of Japan* 27 (1994), Nr. 1, S. 124–126
- [91] CASHELL, C. ; CORCORAN, D. ; HODNETT, B. K.: Effect of amino acid additives on the crystallization of L-glutamic acid. In: *Crystal Growth & Design* 5 (2005), Nr. 2, S. 593–597
- [92] DAY, Graeme M. ; TRASK, Andrew V. ; MOTHERWELL, W. D. S. ; JONES, William: Investigating the latent polymorphism of maleic acid. In: *Chemical Communications* (2006), S. 54–56
- [93] VISHWESHWAR, Peddy ; MCMAHON, Jennifer A. ; OLIVEIRA, Mark ; PETERSON, Matthew L. ; ZAWOROTKO, Michael J.: The Predictably Elusive Form II of Aspirin. In: *Journal of the American Chemical Society* 127 (2005), Nr. 48, S. 16802–16803
- [94] RAFILOVICH, Michal ; BERNSTEIN, Joel: Serendipity and Four Polymorphic Structures of Benzidine, C₁₂H₁₂N₂. In: *Journal of the American Chemical Society* 128 (2006), Nr. 37, S. 12185–12191
- [95] MITCHELL, C. A. ; YU, L. ; WARD, M. D.: Selective nucleation and discovery of organic polymorphs through epitaxy with single crystal substrates. In: *Journal of the American Chemical Society* 123 (2001), Nr. 44, S. 10830–10839
- [96] HIREMATH, Rupa ; VARNEY, Stephen W. ; SWIFT, Jennifer A.: Selective growth of a less stable polymorph of 2-iodo-4-nitroaniline on a self-assembled monolayer template. In: *Chemical Communications* (2004), S. 2676–2677

- [97] TAHRI, Y. ; GAGNIERE, E. ; CHABANON, E. ; BOUNAHMIDI, T. ; MANGIN, D.: Investigation of the L-Glutamic acid polymorphism: Comparison between stirred and stagnant conditions. In: *Journal of Crystal Growth* 435 (2016), S. 98–104
- [98] VATER, W. ; KRONEBERG, G. ; HOFFMEISTER, F. ; KALLER, H. ; MENG, K. ; OBERDORF, A. ; PULS, W. ; SCHLOSSMANN, K. ; STOEPEL, K.: Pharmacology of 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-Dimethyl-3,5-Dicarbomethoxy-1,4-Dihydropyridine(Nifedipine, BAY A 1040). In: *Arzneimittel-Forschung* 22 (1972), Nr. 1, S. 1–14
- [99] SORKIN, E. M. ; CLISSOLD, S. P. ; BROGDEN, R. N.: Nifedipine - a Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy, in Ischemic Heart-Disease, Hypertension and Related Cardiovascular Disorders. In: *Drugs* 30 (1985), Nr. 3, S. 182–274
- [100] ALI, Syed L.: Nifedipine. In: FLOREY, Klaus (Hrsg.) ; AL-BADR, Abdullah A. (Hrsg.) ; FORCIER, George A. (Hrsg.) ; BRITTAIN, Harry G. (Hrsg.) ; LEE, T. G. (Hrsg.): *Analytical Profiles of Drug Substances* Bd. 18. Academic Press, 1990, S. 221–288
- [101] ECKERT, T. ; MÜLLER, J.: Über polymorphe Modifikationen des Nifedipine aus unterkühlten Schmelzen. In: *Archiv der Pharmazie* 310 (1977), Nr. 2, S. 116–118
- [102] GROOFF, D. ; DE VILLIERS, M. M. ; LIEBENBERG, W.: Thermal methods for evaluating polymorphic transitions in nifedipine. In: *Thermochimica Acta* 454 (2007), Nr. 1, S. 33–42
- [103] CHAN, K. L. A. ; FLEMING, O. S. ; KAZARIAN, S. G. ; VASSOU, D. ; CHRYSSIKOS, G. D. ; GIONIS, V.: Polymorphism and devitrification of nifedipine under controlled humidity: a combined FT-Raman, IR and Raman microscopic investigation. In: *Journal of Raman Spectroscopy* 35 (2004), Nr. 5, S. 353–359
- [104] TRIGGLE, A. M. ; SHEFTER, E. ; TRIGGLE, D. J.: Crystal structures of calcium channel antagonists: 2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-4-[2-nitro-, 3-cyano-, 4-(dimethylamino)-, and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl]-1,4-dihydropyridine. In: *Journal of Medicinal Chemistry* 23 (1980), Nr. 12, S. 1442–1445
- [105] KLIMAKOW, M. ; LEITERER, J. ; KNEIPP, J. ; RÖSSLER, E. ; PANNE, U. ; RADE-MANN, K. ; EMMERLING, F.: Combined synchrotron XRD/Raman measurements: in situ identification of polymorphic transitions during crystallization processes. In: *Langmuir* 26 (2010), Nr. 13, S. 11233–11237
- [106] BORTOLOTTI, M. ; LONARDELLI, I. ; PEPPONI, G.: Determination of the crystal structure of nifedipine form C by synchrotron powder diffraction. In: *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science* 67 (2011), Nr. Pt 4, S. 357–364
- [107] BURGER, A. ; KOLLER, K. T.: Polymorphism and Pseudopolymorphism on Nifedipine. In: *Scientia Pharmaceutica* 64 (1996), Nr. 3, S. 293–302

- [108] CAIRA, M. R. ; ROBERTSE, Y. ; BERGH, J. J. ; SONG, M. ; DE VILLIERS, M. M.: Structural characterization, physicochemical properties, and thermal stability of three crystal forms of nifedipine. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92 (2003), Nr. 12, S. 2519–2533
- [109] KLIMAKOW, M. ; RADEMANN, K. ; EMMERLING, F.: Toward Novel Pseudo-Polymorphs of Nifedipine: Elucidation of a Slow Crystallization Process. In: *Crystal Growth & Design* 10 (2010), Nr. 6, S. 2693–2698
- [110] SCHULTHEISS, N. ; ROE, M. ; SMIT, J. P.: Nifedipine-pyrazine (2/1). In: *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online* 66 (2010), Nr. Pt 9, S. o2297–o2298
- [111] HIRAYAMA, F. ; WANG, Z. ; UEKAMA, K.: Effect of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on crystallization and polymorphic transition of nifedipine in solid state. In: *Pharmaceutical Research* 11 (1994), Nr. 12, S. 1766–1770
- [112] ASO, Y. ; YOSHIOKA, S. ; OTSUKA, T. ; KOJIMA, S.: The Physical Stability of Amorphous Nifedipine Determined by Isothermal Microcalorimetry. In: *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 43 (1995), Nr. 2, S. 300–303
- [113] ZHOU, D. ; SCHMITT, E. A. ; ZHANG, G. G. ; LAW, D. ; VYAZOVKIN, S. ; WIGHT, C. A. ; GRANT, D. J.: Crystallization kinetics of amorphous nifedipine studied by model-fitting and model-free approaches. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92 (2003), Nr. 9, S. 1779–1792
- [114] KEYMOLEN, B. ; FORD, J. L. ; POWELL, M. W. ; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R.: Investigation of the polymorphic transformations from glassy nifedipine. In: *Thermochimica Acta* 397 (2003), Nr. 1-2, S. 103–117
- [115] SADANA, G. S. ; GHOGARE, A. B.: Mechanistic studies on photolytic degradation of nifedipine by use of ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy. In: *International Journal of Pharmaceutics* 70 (1991), Nr. 1-2, S. 195–199
- [116] TERAOKA, R. ; OTSUKA, M. ; MATSUDA, Y.: Evaluation of photostability of solid-state dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitro-phenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate by using Fourier-transformed reflection-absorption infrared spectroscopy. In: *International Journal of Pharmaceutics* 184 (1999), Nr. 1, S. 35–43
- [117] THOMA, K. ; KLIMEK, R.: Investigations on Photoinstability of Nifedipine .2. Influence of Medium Conditions. In: *Pharmazeutische Industrie* 47 (1985), Nr. 3, S. 319–327
- [118] BOSTROM, S. L. ; LJUNG, B. ; MARDH, S. ; FORSEN, S. ; THULIN, E.: Interaction of the antihypertensive drug felodipine with calmodulin. In: *Nature* 292 (1981), Nr. 5825, S. 777–778

- [119] NUSSINOVITCH, N. ; CARROLL, J. ; SHAMISS, A. ; GROSSMAN, E. ; KATZ, A. ; RACHIMA, C. ; ROSENTHAL, T.: Felodipine in the treatment of severe refractory hypertension. In: *Journal of Human Hypertension* 10 Suppl 3 (1996), S. S165–S167
- [120] ROLLINGER, J. M. ; BURGER, A.: Polymorphism of racemic felodipine and the unusual series of solid solutions in the binary system of its enantiomers. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 90 (2001), Nr. 7, S. 949–959
- [121] LOU, B. Y. ; BOSTROEM, D. ; VELAGA, S. P.: Polymorph Control of Felodipine Form II in an Attempted Cocrystallization. In: *Crystal Growth & Design* 9 (2009), Nr. 3, S. 1254–1257
- [122] FOSSHEIM, R.: Crystal-Structure of the Dihydropyridine Ca-2+ Antagonist Felodipine - Dihydropyridine Binding Prerequisites Assessed from Crystallographic Data. In: *Journal of Medicinal Chemistry* 29 (1986), Nr. 2, S. 305–307
- [123] SRCIC, S. ; KEREC, J. ; URLEB, U. ; ZUPANCIC, I. ; LAHAJNAR, G. ; KOFLER, B. ; SMIDKORBAR, J.: Investigation of Felodipine Polymorphism and Its Glassy State. In: *International Journal of Pharmaceutics* 87 (1992), Nr. 1-3, S. 1–10
- [124] TANG, X. C. ; PIKAL, M. J. ; TAYLOR, L. S.: A spectroscopic investigation of hydrogen bond patterns in crystalline and amorphous phases in dihydropyridine calcium channel blockers. In: *Pharmaceutical Research* 19 (2002), Nr. 4, S. 477–483
- [125] TRES, F. ; TREACHER, K. ; BOOTH, J. ; HUGHES, L. P. ; WREN, S. A. ; AYLOTT, J. W. ; BURLEY, J. C.: Real time Raman imaging to understand dissolution performance of amorphous solid dispersions. In: *Journal of Controlled Release* 188 (2014), S. 53–60
- [126] SAVOLAINEN, M. ; HERDER, J. ; KHOO, C. ; LOVQVIST, K. ; DAHLQVIST, C. ; GLAD, H. ; JUPPO, A. M.: Evaluation of polar lipid-hydrophilic polymer micro-particles. In: *International Journal of Pharmaceutics* 262 (2003), Nr. 1-2, S. 47–62
- [127] KESTUR, U. S. ; TAYLOR, L. S.: Role of polymer chemistry in influencing crystal growth rates from amorphous felodipine. In: *CrystEngComm* 12 (2010), Nr. 8, S. 2390–2397
- [128] BERNETH, Horst: Methine Dyes and Pigments. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000
- [129] SHIMIZU, Shinkichi ; WATANABE, Nanao ; KATAOKA, Toshiaki ; SHOJI, Takayuki ; ABE, Nobuyuki ; MORISHITA, Sinji ; ICHIMURA, Hisao: Pyridine and Pyridine Derivatives. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000
- [130] EL-AAL, R. M. A.: Synthesis and absorption spectra of new polymethine cyanine dyes. In: *Dyes and Pigments* 52 (2002), Nr. 2, S. 129–136

- [131] KIM, S. H. ; RYU, J. H. ; CHOI, H. J. ; KIM, H. S.: Electrochromic properties of new fluorophores containing triphenylamine moiety. In: *Dyes and Pigments* 64 (2005), Nr. 3, S. 279–281
- [132] CAPACCIOLI, S. ; THAYYIL, M. S. ; NGAI, K. L.: Critical issues of current research on the dynamics leading to glass transition. In: *Journal of Physical Chemistry B* 112 (2008), Nr. 50, S. 16035–16049
- [133] KUDLIK, A. ; BENKHOF, S. ; BLOCHOWICZ, T. ; TSCHIRWITZ, C. ; RÖSSLER, E.: The dielectric response of simple organic glass formers. In: *Journal of Molecular Structure* 479 (1999), Nr. 2-3, S. 201–218
- [134] HIRAYAMA, N. ; SHIRAHATA, K. ; OHASHI, Y. ; SASADA, Y.: Structure of Alpha Form of L-Glutamic Acid - Alpha-Beta Transition. In: *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 53 (1980), Nr. 1, S. 30–35
- [135] LEHMANN, M. S. ; NUNES, A. C.: A Short Hydrogen-Bond between near Identical Carboxyl Groups in the Alpha-Modification of L-Glutamic Acid. In: *Acta Crystallographica Section B-Structural Science* 36 (1980), Nr. Jul, S. 1621–1625
- [136] HIROKAWA, S.: A New Modification of L-Glutamic Acid and Its Crystal Structure. In: *Acta Crystallographica* 8 (1955), Nr. 10, S. 637–641
- [137] LEHMANN, Mogens S. ; KOETZLE, Thomas F. ; HAMILTON, Walter C.: Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. VIII: the crystal and molecular structure of the beta-form of the amino acid l-glutamic acid. In: *Journal of Crystal and Molecular Structure* 2 (1972), Nr. 5-6, S. 225–233
- [138] ONO, T. ; HORST, J. H. ; JANSSENS, P. J.: Quantitative measurement of the polymorphic transformation of L-glutamic acid using in-situ Raman spectroscopy. In: *Crystal Growth & Design* 4 (2004), Nr. 3, S. 465–469
- [139] KITAMURA, M.: Polymorphism in the Crystallization of L-Glutamic Acid. In: *Journal of Crystal Growth* 96 (1989), Nr. 3, S. 541–546
- [140] RUSIN, Michal ; EWAN, Bruce C. R. ; RISTIC, Radoljub I.: The glycine-stimulated nucleation and solution-mediated polymorphic transformation of L-glutamic acid. In: *CrystEngComm* 15 (2013), Nr. 12, S. 2192–2196
- [141] CALLIGARO, D. O. ; FAIRHURST, J. ; HOTTEN, T. M. ; MOORE, N. A. ; TUPPER, D. E.: The synthesis and biological activity of some known and putative metabolites of the atypical antipsychotic agent olanzapine (LY170053). In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 7 (1997), Nr. 1, S. 25–30
- [142] STEPHENSON, G. A. ; BORCHARDT, T. B. ; BYRN, S. R. ; BOWYER, J. ; BUNNELL, C. A. ; SNOREK, S. V. ; YU, L.: Conformational and color polymorphism of 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 84 (1995), Nr. 11, S. 1385–1386

- [143] CHEN, S. ; GUZEI, I. A. ; YU, L.: New polymorphs of ROY and new record for coexisting polymorphs of solved structures. In: *Journal of the American Chemical Society* 127 (2005), Nr. 27, S. 9881–9885
- [144] SINGH, A. ; LEE, I. S. ; MYERSON, A. S.: Concomitant Crystallization of ROY on Patterned Substrates: Using a High Throughput Method to Improve the Chances of Crystallization of Different Polymorphs. In: *Crystal Growth & Design* 9 (2009), Nr. 2, S. 1182–1185
- [145] ADRIANOWICZ, K. ; KAMINSKI, K. ; PALUCH, M. ; NGAI, K. L. ; YU, L.: Study of dynamics and crystallization kinetics of 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile at ambient and elevated pressure. In: *Journal of Chemical Physics* 136 (2012), Nr. 23, S. Id. 234509
- [146] DIAO, Y. ; WHALEY, K. E. ; HELGESON, M. E. ; WOLDEYES, M. A. ; DOYLE, P. S. ; MYERSON, A. S. ; HATTON, T. A. ; TROUT, B. L.: Gel-induced selective crystallization of polymorphs. In: *Journal of the American Chemical Society* 134 (2012), Nr. 1, S. 673–684
- [147] LI, T. ; AYERS, P. W. ; LIU, S. ; SWADLEY, M. J. ; AUBREY-MEDENDORP, C.: Crystallization force—a density functional theory concept for revealing intermolecular interactions and molecular packing in organic crystals. In: *Chemistry* 15 (2009), Nr. 2, S. 361–371
- [148] NICHOLSON, C. E. ; CHEN, C. ; MENDIS, B. ; COOPER, S. J.: Stable Polymorphs Crystallized Directly under Thermodynamic Control in Three-Dimensional Nanoconfinement: A Generic Methodology. In: *Crystal Growth & Design* 11 (2011), Nr. 2, S. 363–366
- [149] VASILEIADIS, M. ; KAZANTSEV, A. V. ; KARAMERTZANIS, P. G. ; ADJIMAN, C. S. ; PANTELIDES, C. C.: The polymorphs of ROY: application of a systematic crystal structure prediction technique. In: *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science* 68 (2012), Nr. Pt 6, S. 677–685
- [150] BERNSTEIN, Joel: Analytical techniques for studying and characterizing polymorphs. In: *Polymorphism in Molecular Crystals*. Oxford : Oxford University Press, 2007 (IUCr Monographs on Crystallography), S. 94–150
- [151] YU, L. ; REUTZEL, S. M. ; STEPHENSON, G. A.: Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. In: *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1 (1998), Nr. 3, S. 118–127
- [152] PIENACK, N. ; BENSCH, W.: In-situ monitoring of the formation of crystalline solids. In: *Angewandte Chemie. International Edition in English* 50 (2011), Nr. 9, S. 2014–2034

- [153] BOND, A. D. ; SOLANKO, K. A. ; PARSONS, S. ; REDDER, S. ; BOESE, R.: Single crystals of aspirin form II: crystallisation and stability. In: *CrystEngComm* 13 (2011), Nr. 2, S. 399–401
- [154] COX, Philip J. ; WARDELL, James L.: Studies of polymorphism in three compounds by single crystal X-ray diffraction. In: *International Journal of Pharmaceutics* 194 (2000), Nr. 2, S. 147 – 153
- [155] ENGLER, Philip ; SANTANA, Mark W. ; MITTLEMAN, Martin L. ; BALAZS, David: High temperature X-ray diffraction techniques for enhancing time/temperature resolution. In: *Thermochimica Acta* 130 (1988), S. 309 – 318
- [156] CHEETHAM, Anthony K. ; WILKINSON, Angus P.: Synchrotron X-ray and Neutron Diffraction Studies in Solid-State Chemistry. In: *Angewandte Chemie International Edition in English* 31 (1992), Nr. 12, S. 1557–1570
- [157] RESSLER, T.: Application of time-resolved in-situ X-ray absorption spectroscopy in solid-state chemistry. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 376 (2003), Nr. 5, S. 584–593
- [158] LEITERER, J. ; LEITENBERGER, W. ; EMMERLING, F. ; THUNEMANN, A. F. ; PANNE, U.: The use of an acoustic levitator to follow crystallization in small droplets by energy-dispersive X-ray diffraction. In: *Journal of Applied Crystallography* 39 (2006), S. 771–773
- [159] MORELL, J. ; TEIXEIRA, C. V. ; CORNELIUS, M. ; REBBIN, V. ; TIEMANN, M. ; AMENITSCH, H. ; FROBA, M. ; LINDEN, M.: In situ synchrotron SAXS/XRD study on the formation of ordered mesoscopic hybrid materials with crystal-like walls. In: *Chemistry of Materials* 16 (2004), Nr. 26, S. 5564–5566
- [160] BENTRUP, U. ; RADNIK, J. ; ARMBRUSTER, U. ; MARTIN, A. ; LEITERER, J. ; EMMERLING, F. ; BRUCKNER, A.: Linking Simultaneous In Situ WAXS/SAXS/Raman with Raman/ATR/UV-vis Spectroscopy: Comprehensive Insight into the Synthesis of Molybdate Catalyst Precursors. In: *Topics in Catalysis* 52 (2009), Nr. 10, S. 1350–1359
- [161] RADNIK, J. ; BENTRUP, U. ; LEITERER, J. ; BRUCKNER, A. ; EMMERLING, F.: Levitated Droplets as Model System for Spray Drying of Complex Oxides: A Simultaneous in Situ X-ray Diffraction/Raman Study. In: *Chemistry of Materials* 23 (2011), Nr. 24, S. 5425–5431
- [162] LEITERER, J. ; EMMERLING, F. ; PANNE, U. ; CHRISTEN, W. ; RADEMANN, K.: Tracing coffee tabletop traces. In: *Langmuir* 24 (2008), Nr. 15, S. 7970–7978
- [163] LEITERER, J. ; DELISSEN, F. ; EMMERLING, F. ; THUNEMANN, A. F. ; PANNE, U.: Structure analysis using acoustically levitated droplets. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 391 (2008), Nr. 4, S. 1221–1228

- [164] WALTON, R. I. ; O'HARE, D.: Watching solids crystallise using in situ powder diffraction. In: *Chemical Communications* (2000), Nr. 23, S. 2283–2291
- [165] DRACINSKY, M. ; PROCHAZKOVA, E. ; KESSLER, J. ; SEBESTIK, J. ; MATEJKA, P. ; BOUR, P.: Resolution of organic polymorphic crystals by Raman spectroscopy. In: *Journal of Physical Chemistry B* 117 (2013), Nr. 24, S. 7297–7307
- [166] NEVILLE, G.A. ; BECKSTEAD, H.D. ; SHURVELL, H.F.: Utility of Fourier Transform-Raman and Fourier Transform-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy for Differentiation of Polymorphic Spironolactone Samples. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 81 (1992), Nr. 12, S. 1141–1146
- [167] TUDOR, A.M. ; DAVIES, M.C. ; MELIA, C.D. ; LEE, D.C. ; MITCHELL, R.C. ; HENDRA, P.J. ; CHURCH, S.J.: The applications of near-infrared Fourier transform Raman spectroscopy to the analysis of polymorphic forms of cimetidine. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* 47 (1991), Nr. 9, S. 1389 – 1393
- [168] BLANCO, M. ; VILLAR, A.: Polymorphic analysis of a pharmaceutical preparation by NIR spectroscopy. In: *Analyst* 125 (2000), S. 2311–2314
- [169] SANTESSON, S. ; NILSSON, S.: Airborne chemistry: acoustic levitation in chemical analysis. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 378 (2004), Nr. 7, S. 1704–1709
- [170] TRINH, E. H. ; OHSAKA, K.: Measurement of Density, Sound-Velocity, Surface-Tension, and Viscosity of Freely Suspended Supercooled Liquids. In: *International Journal of Thermophysics* 16 (1995), Nr. 2, S. 545–555
- [171] VANDAELE, V. ; LAMBERT, P. ; DELCHAMBRE, A.: Non-contact handling in microassembly: Acoustical levitation. In: *Precision Engineering-Journal of the International Societies for Precision Engineering and Nanotechnology* 29 (2005), Nr. 4, S. 491–505
- [172] YARIN, A. L. ; BRENN, G. ; KASTNER, O. ; RENSINK, D. ; TROPEA, C.: Evaporation of acoustically levitated droplets. In: *Journal of Fluid Mechanics* 399 (1999), S. 151–204
- [173] YARIN, A. L. ; BRENN, G. ; KASTNER, O. ; TROPEA, C.: Drying of acoustically levitated droplets of liquid-solid suspensions: Evaporation and crust formation. In: *Physics of Fluids* 14 (2002), Nr. 7, S. 2289–2298
- [174] SANTESSON, S. ; CEDERGREN-ZEPPEAUER, E. S. ; JOHANSSON, T. ; LAURELL, T. ; NILSSON, J. ; NILSSON, S.: Screening of nucleation conditions using levitated drops for protein crystallization. In: *Analytical Chemistry* 75 (2003), Nr. 7, S. 1733–1740

- [175] SCHLEGEL, M. C. ; WENZEL, K. J. ; SARFRAZ, A. ; PANNE, U. ; EMMERLING, F.: A wall-free climate unit for acoustic levitators. In: *Review of Scientific Instruments* 83 (2012), Nr. 5, S. Id. 055101
- [176] WOLF, S. E. ; LEITERER, J. ; KAPPL, M. ; EMMERLING, F. ; TREMEL, W.: Early homogenous amorphous precursor stages of calcium carbonate and subsequent crystal growth in levitated droplets. In: *Journal of the American Chemical Society* 130 (2008), Nr. 37, S. 12342–12347
- [177] CERENIUS, Y. ; OSKARSSON, A. ; SANTESSON, S. ; NILSSON, S. ; KLOO, L.: Preliminary tests on the use of an acoustic levitator for liquid X-ray diffraction experiments. In: *Journal of Applied Crystallography* 36 (2003), S. 163–164
- [178] LEOPOLD, N. ; HABERKORN, M. ; LAURELL, T. ; NILSSON, J. ; BAENA, J. R. ; FRANK, J. ; LENDL, B.: On-line monitoring of airborne chemistry in levitated nanodroplets: in situ synthesis and application of SERS-active Ag-Sols for trace analysis by FT-Raman spectroscopy. In: *Analytical Chemistry* 75 (2003), Nr. 9, S. 2166–2171
- [179] TUCKERMANN, Rudolf ; PUSKAR, Ljiljana ; ZAVABETI, Mahta ; SEKINE, Ryo ; MCNAUGHTON, Don: Chemical analysis of acoustically levitated drops by Raman spectroscopy. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 394 (2009), Nr. 5, S. 1433–1441
- [180] DELISSEN, F. ; LEITERER, J. ; BIENERT, R. ; EMMERLING, F. ; THUNEMANN, A. F.: Agglomeration of proteins in acoustically levitated droplets. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 392 (2008), Nr. 1-2, S. 161–165
- [181] SANTESSON, S. ; JOHANSSON, J. ; TAYLOR, L. S. ; LEVANDER, Ia ; FOX, S. ; SEPANIAK, M. ; NILSSON, S.: Airborne chemistry coupled to Raman spectroscopy. In: *Analytical Chemistry* 75 (2003), Nr. 9, S. 2177–2180
- [182] BISWAS, A.: Solidification of Acoustically Levitated O-Terphenyl Crystals - a Raman-Study. In: *Journal of Crystal Growth* 147 (1995), Nr. 1-2, S. 155–164
- [183] HEMPEL, E. ; HUTH, H. ; BEINER, M.: Interrelation between side chain crystallization and dynamic glass transitions in higher poly(n-alkyl methacrylates). In: *Thermochimica Acta* 403 (2003), Nr. 1, S. 105–114
- [184] DECROIX, A. A. ; CARPENTIER, L. ; DESCAMPS, M.: Time-resolved dielectric investigation of relaxation kinetics in metastable caffeine. In: *Philosophical Magazine* 88 (2008), Nr. 33-35, S. 3925–3930
- [185] BLOCHOWICZ, T. ; GAINARU, C. ; MEDICK, P. ; TSCHIRWITZ, C. ; RÖSSLER, E. A.: The dynamic susceptibility in glass forming molecular liquids: the search for universal relaxation patterns II. In: *Journal of Chemical Physics* 124 (2006), Nr. 13, S. 134503

- [186] BÖHMER, R. ; DIEZEMANN, G. ; HINZE, G. ; RÖSSLER, E.: Dynamics of supercooled liquids and glassy solids. In: *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 39 (2001), Nr. 3, S. 191–267
- [187] BLOCHOWICZ, T. ; RÖSSLER, E. A.: Beta Relaxation versus High Frequency Wing in the Dielectric Spectra of a Binary Molecular Glass Former. In: *Physical Review Letters* 92 (2004), Jun, S. 225701
- [188] BLOCHOWICZ, T. ; TSCHIRWITZ, C. ; BENKHOF, S. ; RÖSSLER, E. A.: Susceptibility functions for slow relaxation processes in supercooled liquids and the search for universal relaxation patterns. In: *Journal of Chemical Physics* 118 (2003), Nr. 16, S. 7544–7555
- [189] SENKER, J. ; RÖSSLER, E.: Determination of the Local Disorder in the Polyamorphic Phases of Triphenyl Phosphite. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 106 (2002), Nr. 31, S. 7592–7595
- [190] BENKHOF, S. ; KUDLIK, A. ; BLOCHOWICZ, T. ; RÖSSLER, E.: Two glass transitions in ethanol: a comparative dielectric relaxation study of the supercooled liquid and the plastic crystal. In: *Journal of Physics-Condensed Matter* 10 (1998), Nr. 37, S. 8155–8171
- [191] GUTZOW, Iwan ; SCHMELZER, Jörn: *The Vitreous State: Thermodynamics, Structure, Rheology, and Crystallization*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1995
- [192] AVRAMI, M.: Kinetics of phase change I - General theory. In: *Journal of Chemical Physics* 7 (1939), Nr. 12, S. 1103–1112
- [193] ELDER, J. P.: Sublimation measurements of pharmaceutical compounds by isothermal thermogravimetry. In: *Journal of thermal analysis* 49 (1997), Nr. 2, S. 897–905
- [194] TESCONI, Marc ; PIKAL, Michael J. ; YALKOWSKY, Samuel H.: A method for the rapid estimation of sublimation rates of organic compounds at standard temperature and pressure. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86 (1997), Nr. 11, S. 1299–1302
- [195] ZIMMERMANN, B. ; BARANOVIC, G.: Thermal analysis of paracetamol polymorphs by FT-IR spectroscopies. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 54 (2011), Nr. 2, S. 295–302
- [196] BERNSTEIN, J. ; HENCK, J.-O.: Disappearing and reappearing polymorphs - an anathema to crystal engineering? In: *Crystal Engineering* 1 (1998), Nr. 2, S. 119–128
- [197] LIN, Shan-Yang: Isolation and solid-state characteristics of a new crystal form of indomethacin. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 81 (1992), Nr. 6, S. 572–576

- [198] RICHARDSON, M. F. ; YANG, Q.-C. ; NOVOTNY-BREGGER, E. ; DUNITZ, J. D.: Conformational polymorphism of dimethyl 3,6-dichloro-2,5-dihydroxyterephthalate. II. Structural, thermodynamic, kinetic and mechanistic aspects of phase transformations among the three crystal forms. In: *Acta Crystallographica Section B* 46 (1990), Oct, Nr. 5, S. 653–660
- [199] SQUILLANTE, E. ; NEEDHAM, T. ; ZIA, H.: Solubility and in vitro transdermal permeation of nifedipine. In: *International Journal of Pharmaceutics* 159 (1997), Nr. 2, S. 171–180
- [200] WILLMOTT, P. R. ; MEISTER, D. ; LEAKE, S. J. ; LANGE, M. ; BERGAMASCHI, A. ; BOEGE, M. ; CALVI, M. ; CANCELLIERI, C. ; CASATI, N. ; CERVELLINO, A. ; CHEN, Q. ; DAVID, C. ; FLECHSIG, U. ; GOZZO, F. ; HENRICH, B. ; JAEGGI-SPIELMANN, S. ; JAKOB, B. ; KALICHAVA, I. ; KARVINEN, P. ; KREMPASKY, J. ; LUEDEKE, A. ; LUESCHER, R. ; MAAG, S. ; QUITMANN, C. ; REINLE-SCHMITT, M. L. ; SCHMIDT, T. ; SCHMITT, B. ; STREUN, A. ; VARTIAINEN, I. ; VITINS, M. ; WANG, X. ; WULLSCHLEGER, R.: The Materials Science beamline upgrade at the Swiss Light Source. In: *Journal of Synchrotron Radiation* 20 (2013), S. 667–682
- [201] CASTRO, G. R.: Optical design of the general-purpose Spanish X-ray beamline for absorption and diffraction. In: *Journal of Synchrotron Radiation* 5 (1998), Nr. Pt 3, S. 657–660
- [202] PARIS, O. ; LI, C. H. ; SIEGEL, S. ; WESELOH, G. ; EMMERLING, F. ; RIESEMEIER, H. ; ERKO, A. ; FRATZL, P.: A new experimental station for simultaneous X-ray microbeam scanning for small- and wide-angle scattering and fluorescence at BESSY II. In: *Journal of Applied Crystallography* 40 (2007), S. s466–s470
- [203] HAMMERSLEY, A. P. ; SVENSSON, S. O. ; HANFLAND, M. ; FITCH, A. N. ; HAUSERMANN, D.: Two-dimensional detector software: From real detector to idealised image or two-theta scan. In: *High Pressure Research* 14 (1996), Nr. 4-6, S. 235–248
- [204] WAGNER, H. ; RICHERT, R.: Equilibrium and non-equilibrium type beta-relaxations: D-sorbitol versus o-terphenyl. In: *Journal of Physical Chemistry B* 103 (1999), Nr. 20, S. 4071–4077
- [205] KAHLAU, R. ; GNUTZMANN, T. ; EMMERLING, F. ; RADEMANN, K. ; RÖSSLER, E. A.: Quinaldine: accessing two crystalline polymorphs via the supercooled liquid. In: *Journal of Chemical Physics* 137 (2012), Nr. 5, S. Id. 054505
- [206] GAINARU, C. ; KAHLAU, R. ; RÖSSLER, E. A. ; BÖHMER, R.: Evolution of excess wing and beta-process in simple glass formers. In: *Journal of Chemical Physics* 131 (2009), Nr. 18, S. Id. 184510
- [207] KAHLAU, R. ; KRUK, D. ; BLOCHOWICZ, T. ; NOVIKOV, V. N. ; RÖSSLER, E. A.: Generalization of the Cole-Davidson and Kohlrausch functions to describe the primary response of glass-forming systems. In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 22 (2010), Nr. 36, S. Id. 365101

- [208] GORESY, Tarek E. ; BÖHMER, Roland: Dielectric relaxation processes in solid and supercooled liquid solutions of acetaminophen and nifedipine. In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 19 (2007), Nr. 20, S. Id. 205134
- [209] EDIGER, M. D. ; ANGELL, C. A. ; NAGEL, Sidney R.: Supercooled Liquids and Glasses. In: *The Journal of Physical Chemistry* 100 (1996), Nr. 31, S. 13200–13212
- [210] GOTZE, W ; SJOGREN, L: Relaxation processes in supercooled liquids. In: *Reports on Progress in Physics* 55 (1992), Nr. 3, S. 241
- [211] ANGELL, C. A.: Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals - strong/fragile patterns and problems. In: *Journal of Non-Crystalline Solids* 131 (1991), S. 13 – 31
- [212] JOHARI, G. P. ; SHANKER, R. M.: Calorimetric relaxation and the glass-liquid temperature range of acetaminophen-nifedipine alloys. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (2008), Nr. 8, S. 3233–3244
- [213] TOMBARI, E. ; FERRARI, C. ; JOHARI, G. P. ; SHANKER, R. M.: Calorimetric relaxation in pharmaceutical molecular glasses and its utility in understanding their stability against crystallization. In: *Journal of Physical Chemistry B* 112 (2008), Nr. 35, S. 10806–10814
- [214] HEIDENREICH, A.: *Private Kommunikation*. nicht veröffentlicht, 2011
- [215] LAPPI, S. E. ; SMITH, B. ; FRANZEN, S.: Infrared spectra of H(2)16O, H(2)18O and D(2)O in the liquid phase by single-pass attenuated total internal reflection spectroscopy. In: *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 60 (2004), Nr. 11, S. 2611–2619
- [216] SCHAFER, T. ; LINDNER, J. ; VOHRINGER, P. ; SCHWARZER, D.: OD stretch vibrational relaxation of HOD in liquid to supercritical H(2)O. In: *Journal of Chemical Physics* 130 (2009), Nr. 22, S. Id. 224502
- [217] FALK, M. ; FORD, T. A.: Infrared Spectrum and Structure of Liquid Water. In: *Canadian Journal of Chemistry* 44 (1966), Nr. 14, S. 1699–1707
- [218] WYSS, H. R.: Infrared Spectrum of Hdo in Water and in Nacl Solution. In: *Canadian Journal of Chemistry* 48 (1970), Nr. 4, S. 607–614
- [219] SOCRATES, George: *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*. Third Edition. Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 2001
- [220] ABBOTT, E. H. ; BOBRIK, M. A.: The isolation and reactions of a 1,4-dihydropyridine general intermediate for vitamin B-6 catalysis. In: *Biochemistry* 12 (1973), Nr. 5, S. 846–851

- [221] FILHO, R. O. C. ; FRANCO, P. I. B. M. ; CONCEICAO, E. C. ; LELES, M. I. G.: Stability studies on nifedipine tablets using thermogravimetry and differential scanning calorimetry. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 93 (2008), Nr. 2, S. 381–385
- [222] FILHO, R. O. C. ; FRANCO, P. I. B. M. ; CONCEICAO, E. C. ; LELES, M. I. G.: Stability studies on nifedipine tablets using thermogravimetry and differential scanning calorimetry. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 97 (2009), Nr. 1, S. 343–347
- [223] MACEDO, R. O. ; NASCIMENTO, T. G. ; ARAGAO, C. F. S. ; GOMES, A. P. B.: Application of thermal analysis in the characterization of anti-hypertensive drugs. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 59 (2000), Nr. 3, S. 657–661
- [224] EHLICH, D. ; SILLESCU, H.: Tracer Diffusion at the Glass-Transition. In: *Macromolecules* 23 (1990), Nr. 6, S. 1600–1610
- [225] BLOCHOWICZ, T. ; KUDLIK, A. ; BENKHOF, S. ; SENKER, J. ; RÖSSLER, E. ; HINZE, G.: The spectral density in simple organic glass formers: Comparison of dielectric and spin-lattice relaxation. In: *Journal of Chemical Physics* 110 (1999), Nr. 24, S. 12011–12022
- [226] FOULON, M. ; AMOUREUX, J. P. ; SAUVAJOL, J. L. ; CAVROT, J. P. ; MULLER, M.: Different Aspects of an Interesting Glassy Crystal: 1-Cyanoadamantane. In: *Journal of Physics C-Solid State Physics* 17 (1984), Nr. 24, S. 4213–4229
- [227] WILLART, J. F. ; DESCAMPS, M. ; MILTENBURG, J. C.: Structural signature of the configurational entropy change during the glass formation of plastic crystal cyanoadamantane. In: *Journal of Chemical Physics* 112 (2000), Nr. 24, S. 10992–10997
- [228] DESCAMPS, M. ; CORREIA, N. T. ; DEROLLEZ, P. ; DANEDE, F. ; CAPET, F.: Plastic and glassy crystal states of caffeine. In: *Journal of Physical Chemistry B* 109 (2005), Nr. 33, S. 16092–16098
- [229] HANSEN, Charles M.: *Hansen Solubility Parameters - A User's Handbook*. Boca Raton, FL : CRC Press, 1999
- [230] SARFRAZ, A. ; SCHLEGEL, M. C. ; WRIGHT, J. ; EMMERLING, F.: Advanced gas hydrate studies at ambient conditions using suspended droplets. In: *Chemical Communications (Camb)* 47 (2011), Nr. 33, S. 9369–9371
- [231] ERDEMIR, D. ; CHATTOPADHYAY, S. ; GUO, L. ; ILAVSKY, J. ; AMENITSCH, H. ; SEGRE, C. U. ; MYERSON, A. S.: Relationship between self-association of glycine molecules in supersaturated solutions and solid state outcome. In: *Physical Review Letters* 99 (2007), Nr. 11, S. Id. 115702

- [232] TRINH, E. H. ; HSU, C. J.: Equilibrium Shapes of Acoustically Levitated Drops. In: *Journal of the Acoustical Society of America* 79 (1986), Nr. 5, S. 1335–1338
- [233] KASTNER, O. ; BRENN, G. ; RENSINK, D. ; TROPEA, C.: The acoustic tube levitator - A novel device for determining the drying kinetics of single droplets. In: *Chemical Engineering & Technology* 24 (2001), Nr. 4, S. 335–339
- [234] DEIJ, M. A. ; HORST, J. H. ; MEEKES, H. ; JANSSENS, P. ; VLIEG, E.: Polymorph formation studied by 3D nucleation simulations. Application to a yellow isoxazone dye, paracetamol, and L-glutamic acid. In: *Journal of Physical Chemistry B* 111 (2007), Nr. 7, S. 1523–1530
- [235] DESGRANGES, C. ; DELHOMMELLE, J.: Molecular mechanism for the cross-nucleation between polymorphs. In: *Journal of the American Chemical Society* 128 (2006), Nr. 32, S. 10368–10369

Abbildungsverzeichnis

2.1	Schematische Darstellung verschiedener Arten von festen, kristallinen Phasen	5
2.2	Schematischer Verlauf der freien Enthalpie für ein hypothetisches Ein-Komponenten-System, das kristalline und amorphe Phasen aufweist . . .	6
2.3	<i>cross-nucleation</i> zwischen ROY-Polymorphen	8
2.4	Phasendiagramm eines Systems mit unterkühlter Flüssigkeit sowie mehreren kristallinen Phasen	10
2.5	Temperaturabhängigkeit der Kristallwachstumsrate u und translatorischer Selbstdiffusionskoeffizient D von O-Terphenyl	11
2.6	Schematische Darstellung der Größenabhängigkeit der freien Enthalpie eines Kristallkeimes im Rahmen der klassischen Nukleationstheorie mit dem kritischen Keimradius r_{krit}	14
2.7	Lichtmikroskopische Aufnahmen aufgezeichnet während der lösungsvermittelten polymorphen Phasenumwandlung der α -Form in die β -Form von L-Glutaminsäure	15
2.8	Ausgewählte Modellverbindungen	18
2.9	Polymorphe von ROY	21
3.1	Schematische Darstellung der Röntgenbeugung von zwei Teilstrahlen an einer Netzebenenschar im Kristall und Herleitung des Gangunterschieds für konstruktive Interferenz	35
3.2	Schematische Darstellung des Aufbaus an der „MS-Powder“ Experimentierstation (X04SA) der SLS für Tieftemperatur-Röntgendiffrakometrie in Kapillaranordnung	39
3.3	Schematische Darstellung des Aufbaus an der Experimentierstation „SpLine“ (BM25A) der ESRF für Tieftemperatur-Röntgendiffrakometrie in Kapillaranordnung	40
3.4	Schematische Darstellung eines akustischen Levitators	41
3.5	Schematische Darstellung des Aufbaus an der μ Spot-Experimentierstation von BESSY II für WAXS-Messungen mit simultaner Raman-Spektroskopie unter Verwendung eines akustischen Levitators als Probenhalter . . .	42
3.6	Schematische Darstellung des Aufbaus an der μ Spot-Experimentierstation von BESSY II für WAXS-Messungen mit simultaner Volumenbestimmung an schwebenden Proben im Ultraschall-Levigator	43
3.7	Schematische Darstellung des Batch-Kristallisators gekoppelt an eine Durchflussmesszelle für WAXS-Messungen	44

3.8	Schematische Darstellung der Energiezustände und Vorgänge bei Rayleigh-Streuung und Raman-Streuung	45
4.1	Schema der Herstellung der dünnen, amorphen Filme aus der Lösung und ihrer Kristallisation auf Oberflächen	55
4.2	Lichtmikroskop-Bilder des Kristallwachstums von kristallinem Nifedipin in einem dünnen amorphen Nifedipin-Film	56
4.3	Raman-Spektren der dünnen amorphen Nifedipin-Filme, aus einer Lösung in verschiedenen Lösungsmitteln durch Verdunstung des Lösungsmittels hergestellt	57
4.4	Lichtmikroskopbilder und Raman-Spektren des Kristallwachstums in einem Nifedipinfilm	58
4.5	Schema des Versuchsaufbaus für die <i>in situ</i> mikrospektroskopischen Raman-Messungen während der Kristallisation der amorphen Filme	59
4.6	Mittlere Kristallwachstumsraten von Nifedipin-Kristallen aus amorphen Filmen hergestellt aus Lösungen in verschiedenen Lösungsmitteln	60
4.7	Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner amorpher Nifedipin-Filme, hergestellt aus einer Lösung in Aceton	61
4.8	Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösung in Acetonitril	62
4.9	Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösung in Ethylacetat	63
4.10	Zeitaufgelöste Raman-Spektren der Kristallisation dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösungen in Dichlormethan und Tetrahydrofuran	65
4.11	Raman-Spektren dünner Nifedipin-Filme produziert aus Lösung in Chloroform	67
4.12	Mittlere Kristallwachstumsraten von Nifedipin-Kristallen aus amorphen Filmen hergestellt aus Lösungen in verschiedenen Lösungsmitteln	68
4.13	Spektren der dielektrischen Suszeptibilität von Nifedipin oberhalb und unterhalb der Glasübergangstemperatur und zugehörige berechnete Relaxationszeiten	71
4.14	Zeitabhängige dielektrische Spektren von Nifedipin und Verlauf der spektralen Amplitude bei konstanter Frequenz und Temperatur	72
4.15	Vergleich der Temperaturabhängigkeit der Zeitkonstanten $\tau_\alpha(T)$ und $\tau_\beta(T)$ der Relaxationsprozesse in der unterkühlten Flüssigkeit mit den Kristallwachstumsraten der Kristallisation aus amorphen Nifedipin-Filmen sowie den Wachstumsraten von Zhu <i>et al.</i> aus der unterkühlten Schmelze [23]	73
4.16	Struktur des Nifedipin-Hydrats	76
4.17	Simultan aufgezeichnete <i>In-situ</i> -Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der Kristallisation des Nifedipin-Hydrats aus einer Lösung von Nifedipin in Ethylacetat im Ultraschall-Levitator	77
4.18	Röntgenpulverdiffraktogramme der beobachteten kristallinen Nifedipin-Formen	78

4.19	Raman-Spektren und FTIR-Spektren des Nifedipin-Hydrats mit H ₂ O bzw. D ₂ O direkt nach Herstellung auf den farblosen Kristallen des Solvatomorphs im Vergleich zum Spektrum der α -Form	80
4.20	Raman-Spektren des Nifedipin-Hydrats kristallisiert aus dem amorphen Film auf Oberflächen unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel zu dessen Herstellung	82
4.21	Lichtmikroskopbilder der Nifedipin-Hydrat-Kristalle	83
4.22	Raman-Spektren aufgezeichnet im Verlauf der Umwandlung des Nifedipin-Hydrats mit H ₂ O in die thermodynamisch stabile α -Form von Nifedipin, sowie die Raman-Spektren des Nifedipin-Hydrats mit D ₂ O und H ₂ O nach 15 Stunden bei 23.5 °C und 34.5 %RH im Vergleich zum gekauften α -Nifedipin	84
4.23	FTIR-Spektren des Nifedipin-Hydrats mit D ₂ O direkt nach der Herstellung, nach der Umwandlung in α -Nifedipin nach 36 Stunden in trockener Luft, sowie das Spektrum des reinen α -Nifedipins zum Vergleich	85
4.24	DTA/TG-MS-Kurven für Nifedipin \cdot n H ₂ O in Luft	87
4.25	DTA/TG-MS-Kurven für Nifedipin \cdot n D ₂ O in Luft	88
4.26	Struktur von Felodipin und molekulare Konformation im Polymorph I . . .	92
4.27	Spektren der dielektrischen Suszeptibilität ϵ'' der dielektrisch aktiven amorphen Phase von Felodipin oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g bei den angegebenen Temperaturen und korrespondierende Relaxationszeiten τ_α berechnet aus den Fit-Parametern sowie ihre Interpolation mit einer Vogel-Fulcher-Tammann-Gleichung	93
4.28	Dielektrische Spektren von Felodipin bei 378 K (105 °C) zu verschiedenen Messzeitpunkten sowie spektrale Amplitude bei konstanter Temperatur von 378 K (105 °C) und Frequenz	94
4.29	DTA-Verlauf der unterkühlten Flüssigkeit von Felodipin und von kristallinem Felodipin	95
4.30	Lichtmikroskopbilder der Kristallisation einer amorphen Felodipin-Dünnschicht bei 30 °C (303 K), gewachsene Strecke einer ausgewählten Kristallisationsfront während der fortschreitenden Kristallisation bestimmt aus mehreren Bildern für jede angegebene Temperatur und mittlere Kristallwachstumsrate der ausgewählten Kristallisationsfront in Abhängigkeit von der Temperatur	97
4.31	Kristallwachstumsraten ausgewählter Felodipin-Filme im Temperaturbereich von 25 °C bis 75 °C (298 K bis 348 K) und mittlere Kristallisationsgeschwindigkeit aller untersuchten Filme im Temperaturbereich von 10 °C bis 90 °C (283 K bis 363 K) mit der jeweiligen Standardabweichung	98
4.32	Kristallwachstumsraten der Felodipin-Filme aus der Lösung und aus der Schmelze im Vergleich zu den von Kestur <i>et al.</i> [25] publizierten Daten für das Wachstum von Kristallen der Form I an der Oberfläche und im Bulk sowie der Form II im Bulk der unterkühlten Schmelze von Felodipin	100
4.33	Raman-Spektren und Röntgendiffraktogramme des amorphen Felodipin sowie der kristallinen Form I	102

4.34	Raman-Spektren aufgezeichnet an einer ausgewählten Position auf dem dünnen Felodipin-Film, Mikroskop-Bilder eines wachsenden Keims im amorphen Film mit Kennzeichnung der Messposition in den Untersuchungen mit Raman-Mikrospektroskopie und Raman-Verschiebung des Signalmaximums von drei ausgewählten Raman-Banden, deren Raman-Verschiebung charakteristisch für die amorphe Form bzw. die kristalline Form I von Felodipin sind	103
4.35	Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme erfasst über WAXS während des Kristallisationsprozesses eines amorphen Felodipin-Films, hergestellt aus einer Aceton-Lösung	105
4.36	Diffraktogramm eines vollständig kristallisierten Felodipin-Films nach abgeschlossener Kristallisation sowie des pulverförmigen, kristallinen Felodipins im Vergleich zu den berechneten Pulverdiffraktogrammen der bekannten kristallinen Felodipin-Polymorphe und Schema des Wachstums orientierter Kristalle aus dem amorphen Film auf einem Glasobjektträger	106
4.37	Kristallwachstumsmoden von Felodipin: strukturelle Relaxationszeiten τ_α der dielektrisch aktiven Phasen von Felodipin und Umwandlungszeiten τ_{tr} des Phasenübergangs in eine dielektrisch inaktive kristalline Phase	106
4.38	Strukturformel von Quinaldin (2-Methylquinolin, QN)	109
4.39	Dielektrische Suszeptibilitätsspektren von Quinaldin mit drei dielektrisch aktiven Phasen QN1, QN2 und QN3 und Relaxationszeiten der molekularen Reorientierung τ_α in den entsprechenden Phasen	110
4.40	Dielektrische Spektren bei 210 K gemessen innerhalb von 6 Stunden und deren Interpolation zur Bestimmung der jeweiligen Relaxationsstärken und Phasenumwandlungszeiten τ_{tr} im Vergleich zu der molekularen Relaxationszeit (Struktur- oder α -Relaxationszeit) τ_α in der unterkühlten Flüssigkeit. Eingebettete Grafik: Relaxationstärke der flüssigen Phase QN1 als Funktion der Zeit während der Phasenumwandlung zu QN2 für verschiedene Temperaturen und deren Interpolation gemäß der Avrami-Gleichung	111
4.41	Zeitliche Entwicklung der dielektrischen Suszeptibilitätsspektren bei 218 K, welche den vollständigen Phasenübergang von QN2 nach QN3 innerhalb von 130 Stunden erfasst	112
4.42	DSC-Kurven für die drei Quinaldinphasen QN1, QN2 und QN3	113
4.43	Röntgendiffraktogramme eines Kristallisationsprozesses von Quinaldin aufgezeichnet in Bragg-Brentano-Geometrie während des Temperaturprogrammes von 123 K bis 225 K und Röntgendiffraktogramme der beiden kristallinen Phasen QN2 und QN3 nach jeweils vollständiger Umwandlung im Vergleich	114
4.44	Röntgendiffraktogramme der beiden kristallinen Phasen QN2 und QN3 aufgezeichnet im Verlauf mehrerer Kristallisationsprozesse in Bragg-Brentano-Geometrie	116
4.45	Diffraktogramme der unterkühlten Flüssigkeit von Quinaldin bei 120 K und der Kristallisation von Quinaldin während eines Temperaturverlaufes im Bereich von $10.2^\circ 2\theta$ bis $12.7^\circ 2\theta$	117

4.46	Röntgendiffraktogramme der im Labor, an der ESRF und der SLS kristallisierten Quinaldin-Phasen mit ihrer jeweiligen Phasenbildungstemperatur	118
4.47	Röntgendiffraktogramme der Kristallisation von Quinaldin im Temperaturverlauf an der SLS	119
4.48	Schematische Darstellung der Probenumgebung beim Aufbau im Labor, an der ESRF und an der SLS	120
4.49	Röntgendiffraktogramme der wiederholten Kristallisationsexperimente am SLS, aufgezeichnet bei 260 K	121
4.50	Einheitszelle der Kristallstruktur der kristallinen Phase QN3 von Quinaldin	121
4.51	Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren aller in dieser Arbeit beobachteten kristallinen und amorphen Phasen des Nifedipins	126
4.52	Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Methanol bei 60 %RH im Ultraschall-Levigator	127
4.53	Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Isopropanol bei 60 %RH im Ultraschall-Levigator	128
4.54	Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Tetrahydrofuran bei 60 %RH im Ultraschall-Levigator	129
4.55	Zeitaufgelöste Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren aufgezeichnet während der Kristallisation von Nifedipin aus einer Lösung in Aceton bei 60 %RH im Ultraschall-Levigator	130
4.56	Schematische Übersicht der im Verlauf der Kristallisationsprozesse aus den organischen Lösungsmitteln Aceton, Acetonitril, Chloroform, Dichlormethan, Ethanol, Ethylacetat, Isopropanol, Methanol und Tetrahydrofuran auftretenden Nifedipin-Formen	132
4.57	Teas-Plot der Löslichkeitsparameter nach Hansen für die verschiedenen organischen Lösungsmittel mit den entsprechenden Kristallisationsprodukten, die bei der Kristallisation von Nifedipin aus dem jeweiligen Lösungsmittel erhalten wurden	133
4.58	Strukturformel von L-Glutaminsäure und molekulare Konformation in den beiden Polymorphen α -L-Glutaminsäure und β -L-Glutaminsäure	141
4.59	Röntgenpulverdiffraktogramme und Raman-Spektren von α -L-Glutaminsäure und β -L-Glutaminsäure	142
4.60	Röntgendiffraktogramme aufgezeichnet während der Kristallisation von reiner L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung	143
4.61	Röntgendiffraktogramme aufgezeichnet während der Kristallisation von L-Glutaminsäure mit 2500 ppm Glycin und reiner L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung	144
4.62	Ausgewählte Bilder des Schattens eines Tropfens von reiner L-Glutaminsäure in Wasser zu Zeitpunkten, die zur Bestimmung der Volumenänderung des Tropfens über die Zeit während eines typischen Kristallisationsexperimentes von reiner L-Glutaminsäure verwendet wurden	147

4.63	Simultan <i>in situ</i> aufgezeichnete Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der Kristallisation von reiner L-Glutaminsäure aus Wasser im Ultraschall-Levitator	148
4.64	Schattenbild eines Tropfens reiner L-Glutaminsäure in Wasser mit ellipsoidem Tropfenumriss	149
4.65	Molare Konzentration der Lösung im Tropfen und kristallisierter Stoffmengenanteil sowie deren jeweilige Änderungsrate im Verlauf einer typischen Kristallisation von reiner L-Glutaminsäure aus wässriger Lösung im levitierten Tropfen	152
4.66	Schematische Darstellung der Konzentrationsentwicklung im levitierten Tropfen und der Wechselwirkungen zwischen den Molekülen im Bulk und an der Oberfläche des Tropfens	154
4.67	Struktur von ROY (5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophencarbonitril) und molekulare Konformation im Polymorph R	157
4.68	Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der ROY-Polymorphe, die durch Kristallisation aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln in einem akustischen Levitator erhalten wurden	158
4.69	Simultan aufgezeichnete <i>In-situ</i> -Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Aceton im Ultraschall-Levitator als Probenhalter	160
4.70	<i>In-situ</i> -Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Methanol in einem akustischen Levitator als Probenhalter	161
4.71	<i>In-situ</i> -Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Dichlormethan in einem akustischen Levitator als Probenhalter	162
4.72	<i>In-situ</i> -Röntgendiffraktogramme und Raman-Spektren der Kristallisation von ROY aus einer Lösung in Acetonitril in einem akustischen Levitator als Probenhalter	164
4.73	Schematische Zusammenfassung der Kristallisationswege von ROY aus Lösungen in verschiedenen organischen Lösungsmitteln in einem akustischen Levitator als Probenhalter	165
4.74	Raman-Spektren der lösungsmittelfreien amorphen Phase von ROY, gebildet aus Lösungen von ROY in den angegebenen Lösungsmitteln	166
4.75	Konformation des ROY-Moleküls in der Kristallstruktur der Polymorphe YN (QAXMEH04), Y (QAXMEH01), ON (QAXMEH) und R (QAXMEH02) entnommen aus Einkristalldaten der Cambridge Structural Database	167
4.76	Abstände nächster Nachbarn eines ROY-Moleküls in den kristallinen Phasen der Polymorphe Y, ON, YN, und R bis zu einem Abstand von 8.5 Å .	168
4.77	Teas-Plot der Löslichkeitsparameter nach Hansen für die verschiedenen organischen Lösungsmittel mit den entsprechenden Kristallisationsprodukten, die bei der Kristallisation von ROY aus dem jeweiligen Lösungsmittel erhalten wurden	170

A1	Raman-Spektrum von Aceton	183
A2	Raman-Spektrum von Acetonitril	183
A3	Raman-Spektrum von Benzonitril	183
A4	Raman-Spektrum von Chloroform	183
A5	Raman-Spektrum von Dichlormethan	184
A6	Raman-Spektrum von Ethanol	184
A7	Raman-Spektrum von Ethylacetat	184
A8	Raman-Spektrum von Methanol	184
A9	Raman-Spektrum von 1-Propanol	184
A10	Raman-Spektrum von 2-Propanol	184
A11	Raman-Spektrum von Tetrahydrofuran	185
A12	Raman-Spektrum von schwerem Wasser D ₂ O in der Flüssigkeit	185
B1	Röntgendiffraktogramme der Sublimation der Quinaldin-Phase QN3 in der vakuumisolierten Probenkammer aufgezeichnet in Bragg-Brentano- Geometrie im Bereich von 200 K bis Raumtemperatur	185

Tabellenverzeichnis

2.1	Polymorphe der Substanz ROY nach [51]	21
3.1	Ausgewählte organische Modellverbindungen mit ihrer Reinheits- und Herstellerangabe sowie der vorliegenden polymorphen Form	29
3.2	Verwendete Lösungsmittel mit Reinheits- und Herstellerangabe	30
3.3	Zur Herstellung der amorphen Phasen von Nifedipin und Felodipin verwendete Lösungen unter Angabe des Lösungsmittels und der jeweiligen Konzentration c .	31
3.4	Nifedipin-Lösungen zur Kristallisation im Ultraschall-Levitator mit dem jeweiligen Lösungsmittel, der Konzentration c und der Sättigungskonzentration c_s	33
3.5	Lösungen von ROY zur Kristallisation aus organischen Lösungsmitteln im Ultraschall-Levitator mit der jeweiligen Konzentration c .	33
4.1	Parameter der Einheitszelle des 1:2 Nifedipin:Wasser-Solvatomorphs	77
4.2	Raman-Verschiebung in Wellenzahlen und mögliche Zuordnung der Raman-Banden von amorphem und kristallinem Nifedipin nach [103] sowie der neuen Nifedipin-Form (Nifedipin-Hydrat, Hyd).	79
4.3	Kristallwachstumsrate u bei 55 °C (328 K) und abgeschätzte Schichtdicken d der in Abbildung 4.31B dargestellten Felodipin-Filme.	99
4.4	Dampfdruck der verwendeten Lösungsmittel bei 20 °C entnommen aus den jeweiligen Sicherheitsdatenblättern.	134
4.5	Auftrittshäufigkeit des 1:2 Nifedipin:Wasser-Solvatomorphs bei der Kristallisation von Nifedipin aus organischen Lösungsmitteln.	135
4.6	Kristallisation von Nifedipin aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln – Zeitpunkt für den Beginn der Kristallisation und Zeitspanne des Kristallisationsprozesses gerechnet ab Einsetzen der Kristallisation	137
4.7	Kristallisation von L-Glutaminsäure (LGA) aus wässriger Lösung mit Additiv Glycin in verschiedenen Konzentrationen – Zeitpunkte für den Beginn der Kristallisation der α -Form, den Beginn der Umwandlung des α - in das β -Polymorph sowie des Verschwindens der Signale des α -Polymorphs	145
4.8	Kristalline Endprodukte der Kristallisation von ROY aus verschiedenen Lösungsmitteln	165

Danksagung

Die Arbeiten zu dieser Dissertation wurden in der Fachgruppe Strukturanalytik an der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM) im Rahmen der Promotion an der Humboldt-Universität zu Berlin durchgeführt. Herrn Prof. Dr. Rademann möchte ich ganz herzlich für die interessante Themenstellung und die Betreuung der Arbeit an der Humboldt-Universität zu Berlin danken. Seine Diskussionsbereitschaft und fachlichen Anregungen im Laufe dieser Arbeit waren mir eine große Hilfe. Frau Prof. Dr. Janina Kneipp danke ich für das Interesse und die Bereitschaft, das Zweitgutachten dieser Arbeit zu übernehmen.

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau Dr. Franziska Emmerling, die die fachliche Betreuung von Seiten der BAM übernahm. Ihr gebührt mein Dank für die vielseitige Themenstellung und die Möglichkeit vielfältige Methoden kennenzulernen und nutzen zu können. Von ihr habe ich sehr viel lernen dürfen, fachlich aber auch arbeitstechnisch. Für ihre stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft, zahlreichen Anregungen und Ratschläge sowie die positive Unterstützung bin ich sehr dankbar.

Die Kooperation mit der Gruppe von Herrn Prof. Dr. Rößler der Universität Bayreuth im Rahmen des DFG-Projekts „Steuerung und kontrollierte Bildung polymorpher Molekulkristallphasen“, des SPP 1415 „Kristalline Nichtgleichgewichtsphasen“ hat diese Arbeit um interessante Erkenntnisse zu molekularen Dynamiken in unterkühlten Flüssigkeiten bereichert. Hier möchte ich ganz besonders Herrn Dr. Robert Kahlau und Herrn Stefan Kachel für die Messungen und die Interpolation der dielektrischen Suszeptibilitätsspektren danken. Ebenfalls als spannende Zusammenarbeit empfand ich die Kooperation mit Herrn PhD Michal Rusin und Herrn Dr. Rile Ristic von der Universität Sheffield bei den Untersuchungen zum Kristallisationsprozess von L-Glutaminsäure.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Michael Feist von der Humboldt-Universität zu Berlin, Frau Britta Unger und Herrn Dr.-Ing. Stefan Reinsch von der BAM. Durch sie konnte ich diese Arbeit um die thermoanalytischen Messungen ergänzen. Für die Unterstützung bei den IR-Messungen danke ich Frau Anka Kohl. Herrn Jürgen Wenzel bin ich für die Hilfe bei den VTXRD-Messungen zu Dank verpflichtet. Frau Simone Rolf danke ich für ihre Unterstützung bei den verschiedensten Messungen und Arbeiten im Labor wie auch bei BESSY.

Darüber hinaus möchte ich auch allen weiteren Kollegen aus dem Fachbereich Strukturanalytik ganz herzlich danken. Ich werde die freundliche Arbeitsatmosphäre und produktive Zusammenarbeit innerhalb des Fachbereichs in angenehmer Erinnerung behalten. Hervorheben möchte ich hier Frau Lisa Batzdorf, Frau Maike Joester, Herrn Carsten Prinz und Herrn Dr. Ralf Bienert. Ihnen danke ich für ihre Unterstützung bei meinen Messungen an den verschiedenen Synchrotron-Messplätzen. Des Weiteren möchte ich

dem Forschungspraktikanten Herrn Stefan Scheifler und der Forschungspraktikantin, späteren Diplomandin und Kollegin Frau Yen Nguyen Thi danken, die mir ebenso bei den Messungen am Synchrotron geholfen hat.

Ich danke allen Beteiligten ganz herzlich für ihre Unterstützung in den letzten Jahren.

Publikationen

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden in folgenden Fachzeitschriften teilweise vorab publiziert und auf nationalen und internationalen Konferenzen in Form von Vorträgen oder Postern präsentiert.

Zeitschriftenartikel

- Kahlau, R.; Gnutzmann, T.; Emmerling, F.; Rademann, K.; Rössler, E. A.: Quinaldine: Accessing two crystalline polymorphs via the supercooled liquid. In: *The Journal of Chemical Physics* 137 (2012), Nr. 5, S. 054505–1 – 054505–10.
- Gnutzmann, T.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Fast crystallization of organic glass formers. In *Chemical Communications* 48 (2012), Nr. 11, S. 1638–1640.
- Gnutzmann, T.; Kahlau, R.; Scheifler, S.; Friedrichs, F.; Rössler, E. A.; Klaus Rademann, K.; Emmerling, F.: Crystal growth rates and molecular dynamics of nifedipine. In: *CrystEngComm* 15 (2013), Nr. 20, S. 4062–4069.
- Gnutzmann, T.; Nguyen Thi, Y., Rademann, K.; Emmerling, F.: Solvent-triggered crystallization of ROY studied in situ. In: *Crystal Growth & Design* 14 (2014), Nr. 12, S. 6445–6450.
- Gnutzmann, T.; Kachel, S.; Rolf, S.; Rössler, E. A.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Fast diffusionless crystallization of felodipine. (in Vorbereitung)
- Rusin, M.; Gnutzmann, T.; Emmerling, F.; Ristic, R.: Selective crystallisation of the more stable β -polymorph of L-glutamic acid in an acoustic levitator. (in Vorbereitung)
- Gnutzmann, T.; Feist, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Formation and crystal structure of the transient nifedipine : water (1:2) solvatomorph. (in Vorbereitung)

Vorträge

- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rössler, E. A.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Combined synchrotron XRD/Raman measurements: in situ identification of polymorphic transitions during crystallization processes. 1. Treffen des SPP1415, 2010, Bad Staffelstein, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: In situ characterization of crystallization processes applying synchrotron XRD and Raman Spectros-

copy. International School of Crystallography 44th Course: The Power of Powder Diffraction, 2011, Erice, Italien.

- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Investigation of crystallization processes using synchrotron X-ray diffraction and Raman spectroscopy. 3rd Workshop on Simultaneous Combination of Spectroscopies with X-ray Absorption, Scattering and Diffraction Techniques, 2012, Zürich, Schweiz.
- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Time-resolved investigation of crystallization processes. Berliner Chemie Symposium, 2012, Berlin, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Time-resolved investigation of crystallization processes. DGK Jahrestagung, 2012, München, Deutschland.

Poster

- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: In situ characterization of crystallization processes applying synchrotron XRD and Raman Spectroscopy. International School of Crystallography 44th Course: The Power of Powder Diffraction, 2011, Erice, Italien.
- Sarfraz, A.; Gnutzmann, T.; Dietzsch, M.; Tremel, W.; Emmerling, F.: Study of the crystallization of metal (IV) phosphonates: X-ray diffraction and thermal analysis. Tag der Chemie, 2011, Berlin, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Kahlau, R.; Emmerling, F.; Rademann, K.; Rössler, E. A.: Tracking of phase transitions in molecular systems by dielectric and Raman spectroscopy and synchrotron XRD. SPP1415 Treffen, 2011, Boppard, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Combined in situ synchrotron X-ray diffraction and Raman spectroscopy for the study of crystallization processes. PRORA 2011 - Fachtagung Prozessnahe Röntgenanalytik, Berlin, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Rusin, M.; Ristic, R. I.; Emmerling, F.: Influencing polymorphism - a time resolved in situ XRD/Raman study on L-glutamic acid. Third Joint BER II and BESSY II Users' Meeting, 2011, Berlin, Deutschland.
- Schlegel, M. C.; Sarfraz, A.; Klimakow, M.; Gnutzmann, T.; Polte, J.; Delißen, F. Tröbs, L.; Emmerling, F.: In-situ investigations utilizing levitated droplets. Third Joint BER II and BESSY II Users' Meeting, 2011, Berlin, Deutschland.
- Sarfraz, A.; Gnutzmann, T.; Emmerling, F.; Tremel, W.; Dietzsch, M.: In-situ study of the crystallization of metal (IV) phosphonates. Third Joint BER II and BESSY II Users' Meeting, 2011, Berlin, Deutschland.

- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Time-resolved investigation of crystallization processes, SMI Symposium, 2012, Bochum, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Scheifler, S.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Fast crystallization of organic glass formers. 4th European Conference on Crystal Growth, 2012, Glasgow, Schottland.
- Gnutzmann, T.; Klimakow, M.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Time-resolved investigation of crystallization processes, SPP1415 in-situ Workshop, 2012, Wismar, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Kahlau, R.; Scheifler, S.; Rössler, E. A.; Rademann, K.; Emmerling, F.: Fast crystallization of organic glass formers. SPP1415 Symposium „Kristalline Nichtgleichgewichtsphasen – Theorie und Experiment“, 2012, Darmstadt, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Tröbs, L.; Emmerling, F.: Crystallization studies utilizing levitated droplets. Fourth Joint BER II and BESSY II Users' Meeting, 2012, Berlin, Deutschland.
- Thi, Y. N.; Gnutzmann, T.; Rademann, K.; Emmerling, F.: In situ characterization of crystallization processes. Fifth Joint BER II and BESSY II Users' Meeting, 2013, Berlin, Deutschland.
- Thi, Y. N.; Gnutzmann, T.; Rademann, K.; Emmerling, F.: In-situ-Charakterisierung der Kristallisation organischer Polymorphe. Workshop „Zeit- und temperaturlaufgelöste Röntgen-Pulver-Diffraktometrie“, 2013, Pfinztal, Deutschland.
- Gnutzmann, T.; Thi, Y. N.; Emmerling, F.; Rademann, K.: In situ characterization of crystallization processes. Adlershofer Forschungsforum, 2013, Berlin, Deutschland.
- Emmerling, F.; Gnutzmann, T.; Thi, Y. N.; Rademann, K.: Solvent triggered crystallization of polymorphs studied in situ by XRD and Raman spectroscopy. 8th Bologna's Convention on Crystal Forms: Crystals in Food & Pharma, 2015, Bologna, Italien.

Berlin, den 30.10.2016

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Strukturchemische *In-situ*-Charakterisierung polymorpher Kristalle“ selbstständig und nur unter Verwendung der von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Berlin, den 30.10.2016

Tanja Gnutzmann